UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 28

FACULTE DE MÉDECINE

DE

L'ACROMÉGALIE

REVUE GÉNÉRALE & ÉTUDE CRITIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 16 janvier 1911

PAR

Guillaume ORHAN

Né à Avrillé (Vendée), le 21 novembre 1884

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la thèse

RAUZIER, professeur, *président*.
HÉDON, professeur.
VIDEL, agrégé.
EUZIÈRE, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1911

DE

L'ACROMÉGALIE

REVUE GÉNÉRALE ET ÉTUDE CRITIQUE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 28

FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'ACROMÉGALIE

REVUE GÉNÉRALE & ÉTUDE CRITIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 16 janvier 1911

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

Guillaume ORHAN

Né à Avrillé (Vendée), le 21 novembre 1884

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la thèse

RAUZIER, professeur, *président.*
HÉDON, professeur.
VEDEL, agrégé.
EUZIÈRE, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM.	MAIRET (✲)	DOYEN.
	SARDA	ASSESSEUR.
	IZARD	SECRÉTAIRE.

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol et thérap. génér
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Thérap utique et matière médicale	HAMELIN (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (A).
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT.

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agrégé libre.
Pathologie externe	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LAGRIFFOUL.	MM. DERRIEN.
VEDEL.	LEENHARDT.	DELMAS (Paul).
POUJOL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIÈRE.
GRYNFELTT (Ed.).	CABANNES.	LECERCLE.

Examinateurs de la thèse :

MM. RAUZIER, *président.*	MM. VEDEL, *agrégé.*
HÉDON, *professeur.*	EUZIÈRE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MA FIANCÉE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MONSIEUR ET MADAME ROUDOUIN
ET MADEMOISELLE GABRIELLE

G. ORHAN.

A MES ONCLES ET TANTES

A MADEMOISELLE M. BOUCHÉ

A MADEMOISELLE M. BLÉCON

A MONSIEUR BLÉCON ET SA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

G. ORHAN.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUZIER

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HÉDON

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ VEDEL

PROFESSEUR DE LA CLINIQUE ANNEXE DES MALADIES SYPHILITIQUES ET CUTANÉES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ EUZIÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALEZAIS

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MONSIEUR A. PEYRON

INTERNE DES HOPITAUX

Remerciements.

G. ORHAN.

PRÉFACE

Au moment d'accomplir le dernier acte de notre scolarité, il est de notre devoir de remercier nos excellents parents et nos vénérés maîtres. C'est grâce à eux que nous sommes aujourd'hui ce que nous voulions être.

Qu'il nous soit donc tout d'abord permis de témoigner notre entière reconnaissance et l'assurance de tout notre amour filial à notre père et à notre mère qui firent pour nous tant de sacrifices.

Que tous ceux qui, depuis notre enfance jusqu'à ce jour, ont collaboré à notre éducation et plus particulièrement nos maîtres de médecine, veuillent recevoir l'expression de notre gratitude.

Durant cinq années nous avons été l'élève des professeurs de l'Ecole de médecine de Rennes, nous tenons à les remercier de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué et du dévouement dont ils ont toujours fait preuve à notre égard.

Les noms de Messieurs les professeurs Lemoniet, Bertheux, Dayot, Follet, Bodin, Véron, Millardet, Chevrel resteront gravés dans notre mémoire et notre cœur.

Nous sommes heureux d'avoir choisi la vieille et célèbre

Faculté de Montpellier pour couronner nos études. Notre seul regret est de n'avoir pu profiter que peu de temps de toute l'ampleur doctrinale de son enseignement clinique.

Monsieur le professeur Rauzier nous a fait le plus grand honneur en acceptant la présidence de notre thèse, nous emporterons dans notre carrière de praticien un souvenir persistant de ses leçons de diagnostic pratique au lit du malade.

DE

L'ACROMÉGALIE

REVUE GÉNÉRALE ET ETUDE CRITIQUE

INTRODUCTION

Nous avons choisi comme sujet de thèse une revue générale sur l'acromégalie.

L'idée nous en a été donnée par l'examen d'une acromégalique fruste, de type peut-être familial, que nous avons pu observer au service de M. le professeur agrégé Vedel.

La bibliographie et l'étude des observations récentes nous ont montré qu'il y aurait fort peu de notions susceptibles d'être ajoutées aux descriptions cliniques déjà faites de ce syndrome si intéressant.

Les publications diverses de *Pierre Marie*, consécutives à son premier mémoire, la thèse de son élève Souza-Leite, les articles des professeurs Grasset et Rauzier, les revues des grands traités ont apporté au point de vue symptomatologique des précisions suffisantes.

Mais, dès qu'on aborde la question des affinités mor-

bides, de l'hérédité de l'acromégalie et de ses éléments pathogéniques, on rencontre un nombre considérable de notions, destinées à prendre un intérêt croissant à mesure qu'on s'attachera à rechercher les acromégalies précoces ou frustes.

C'est sur ces points surtout qu'il nous a paru qu'une revue générale pouvait être utile à traiter.

Pour l'anatomie pathologique de l'hypophyse dans l'acromégalie, nous avons pu utiliser des documents et des indications se rapportant aux recherches générales entreprises par le professeur Alezais, de Marseille, sur les tumeurs des glandes vasculaires sanguines ; ils nous ont été communiqués par notre ami Peyron, interne en médecine ; notre gratitude leur est acquise à tous deux.

Notre travail comprendra les chapitres suivants :

Chapitre Premier : *Symptomatologie.*

Chapitre II : *Evolution et Diagnostic.*

Chapitre III : *Étiologie.*

Chapitre IV : *Anatomie pathologique.*

Chapitre V : *Esquisse pathogénique.*

Nous n'envisagerons pas la question toujours débattue entre unicistes et dualistes des rapports de l'acromégalie et du gigantisme.

Notre sujet se borne strictement à l'acromégalie : et ce n'est qu'à l'étude étiologique, à propos de l'hérédité, que nous serons amené à parler du gigantisme.

On nous excusera aussi d'avoir laissé de côté la question thérapeutique. En dehors des indications générales d'ordre symptomatique, elle se réduit actuellement à l'opothérapie hypophysaire, le plus souvent nocive, et aux

interventions chirurgicales qui viennent de donner récemment des résultats favorables.

La discussion de cette thérapeutique chirurgicale mérite de faire à elle seule l'objet d'un travail spécial.

En fait, l'acromégalie n'affecte vraiment d'une façon particulière les sujets qui en sont porteurs, qu'à une période assez avancée.

Il faut espérer que la thérapeutique par les sérums cytolytiques à action localisée permettra un jour d'agir dans le temps et les limites utiles sur la tumeur hypophysaire de l'acromégalie.

CHAPITRE PREMIER

SYMPTOMATOLOGIE

Nous étudierons successivement les modifications dans l'aspect extérieur et l'état des divers appareils.

I. *Modifications de l'habitus extérieur.*

ETAT DES EXTRÉMITÉS. — La main, les doigts de l'acromégalique offrent un développement exagéré qui contraste avec l'aspect et le volume normal des autres segments des membres supérieurs.

Le développement excessif de la main intéresse tous les tissus qui la constituent, os, muscles, tissu cellulo-adipeux et peau ; les mains en forme de battoirs sont plus accrues dans le sens de la largeur que dans celui de la longueur ; c'est la main dite courtaude ou camarde ; toutefois ce type cubique, massif, n'est pas exclusif, et chez beaucoup d'acromégaliques jeunes ou frustes le développement en longueur demeure proportionnel au développement en largeur.

Pierre Marie qui avait exclusivement décrit au début le type massif propre aux acromégaliques anciens a bien vu ensuite l'intérêt du type « en long » chez les acromégaliques à début précoce (1).

---

(1) Pierre Marie. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1896.

Quelle que soit la forme de ces mains, leur consistance est ferme ; la pression n'y révèle pas la fossette ou le godet de l'œdème, la région métacarpienne offre des plis et saillies presque toujours exagérés. Les éminences thénar et hypothénar sont augmentées de relief et de volume ; consécutivement les plis curvilignes de la région palmaire sont beaucoup plus profonds ; c'est la « main capitonnée ».

La longueur de ces mains acromégaliques, varie d'ailleurs suivant le stade envisagé, suivant les sexes et même suivant les individus. Chez les hommes elle demeure toujours plus accentuée que chez les femmes.

Les doigts conservent leur direction normale et ne montrent pas de déformations mais leur épaisseur est considérablement accrue, réalisant l'aspect dit *en saucisson ;* néanmoins cette apparence cylindrique est légèrement modifiée par un aplatissement antéro-postérieur.

Exceptionnellement on rencontre un gonflement en massue ou des nodosités phalango-phalanginiennes.

D'autre part, à l'examen radiographique on ne note aucune irrégularité. Rappelons à ce sujet que dans certaines lésions où les doigts prennent l'aspect dit « en massue », la radiographie montre presque toujours que le tissu osseux ne participe pas à l'élargissement irrégulier de l'extrémité du doigt.

Les ongles présentent souvent une striation longitudinale ; ils sont assez petits comparativement au volume du doigt lui-même.

Ajoutons enfin que malgré le volume exagéré de la main et des doigts, leurs fonctions s'exercent presque toujours sans douleur.

Les pieds présentent des modifications analogues : avec une longueur à peu près normale ils sont élargis, épaissis, camards. Les mêmes sillons profonds se retrouvent entre

les mêmes bourrelets charnus ; les orteils et les ongles offrent des modifications de même ordre mais le talon paraît plus particulièrement hypertrophié *(Verstraeten)*, de même que le gros orteil.

Ces modifications des extrémités des membres offrent donc des caractères communs. Elles cessent au poignet et dans la région sus-malléolaire. Exceptionnellement chez les sujets fortement musclés on observera une hypertrophie d'ailleurs atténuée de l'avant-bras ; ajoutons que ces extrémités offrent quelquefois des phénomènes de cyanose symétrique très intéressants pour l'étude des rapports avec le syndrome de Raynaud ; néanmoins ces tendances à l'asphyxie locale sont généralement assez discrètes. Le phénomène du doigt mort n'est qu'exceptionnellement noté.

Etat du crane et de la face. — Leurs modifications, très notables, mais très variables aussi, suivant les cas, demeurent dans leur ensemble très caractéristiques et permettent de reconnaître à distance un acromégalique, plus encore que par l'aspect de ses mains.

Cette dystrophie affecte assez peu le crâne. On observe une augmentation légère de son diamètre antéro-postérieur et une accentuation de ses crêtes au niveau des sutures. De même, la protubérance occipitale externe et les apophyses mastoïdes ont un relief exagéré. Mais c'est surtout la face qui est le siège de modifications ; elle est ovalaire et allongée dans le sens vertical ; presque toujours, le front est bas, solidement appuyé sur les reliefs orbitaires qui paraissent masqués ; la surface frontale est fortement convexe à l'avant (dilatation des sinus frontaux), les yeux sont petits en disproportion avec la grosseur relative des orbites ; l'exophtalmie est rare, les paupières sont épaissies, souvent pigmentées ; le nez est presque toujours accru, surtout dans

le sens de la largeur, au niveau des narines ; les ailes, en particulier, forment un relief épaissi. Les pommettes sont aussi saillantes que la base des orbites ; les lèvres sont hypertrophiées mais d'une façon inégale. L'inférieure, proéminente, est renversée en bas, pendante, à la façon d'une « lippe ». L'orifice buccal, assez souvent béant, laisse voir une langue accrue en épaisseur et en largeur ; certains acromégaliques avancés sont incommodés par une telle tuméfaction difficile à mouvoir, et présentent des troubles de la déglutition et de la phonation.

Si nous examinons les différentes parties de la cavité buccale, nous notons un accroissement de la voûte palatine et du voile du palais, conforme à l'augmentation générale du diamètre antéro-postérieur du crâne et de la face ; la luette, en particulier, est quelquefois allongée et épaissie, ce qui peut provoquer une toux répétée.

Le menton caractérise par sa saillie très accentuée la partie inférieure de la face chez les acromégaliques avancés. En effet, le maxillaire inférieur est généralement porté en avant, ce qui entraîne un défaut de parallélisme entre les deux arcades dentaires. On a l'impression que l'os a été tiré tout entier progressivement d'arrière en avant, la valeur de l'angle angulo-maxillaire passe de 90 à 120 ou 145 degrés. Ce prognathisme maxillaire est d'autant plus intéressant qu'il était déjà amorcé à la partie moyenne de la face par la saillie de la branche horizontale du maxillaire supérieur.

Les dents implantées sur le rebord alvéolaire, en particulier sur celui du maxillaire inférieur, présentent des troubles atrophiques divers : leur hypertrophie, signalée par Henrot, n'a été mentionnée depuis que dans quelques rares observations ; ajoutons que, dans certains cas, l'écartement des deux rebords alvéolaires s'est effectué rapidement dans un ou deux

ans, obligeant certains malades à faire modifier à mesure la position de leurs dentiers.

Enfin, les oreilles peuvent être également augmentées de volume, et leurs cartilages épaissis, de même que ceux du nez.

Modification du rachis et du thorax. — La déviation rachidienne de l'acromégalie ne manque dans aucune observation ; et comme elle est souvent plus précoce que celle des extrémités, elle constitue un symptôme fondamental ; le thorax est en cyphose (dos rond), la scoliose est fréquente, il existe parfois une lordose compensatrice de la cyphose et qui siège alors à la partie inférieure (zone dorso-lombaire).

Consécutivement à ces modifications de l'axe vertébral, le thorax est généralement projeté en avant avec accroissement de son diamètre antéro-postérieur ; il est donc aplati et saillant ; la partie sternale, inférieure avec les côtes qui lui sont reliées, bombé particulièrement en avant, il en résulte que, dans les grandes aspirations, cette partie du thorax revêt l'aspect d'un obusier.

Si nous examinons le sternum, nous le trouvons élargi, épaissi, parfois même allongé, sa partie supérieure (angle de Louis) bombe le plus souvent ; sur toute la longueur, les crêtes transversales existent accentuées ; l'appendice xyphoïde, devenu moins élastique, est parfois allongé.

Les clavicules sont élargies surtout au niveau de l'extrémité acromiale et leurs courbures s'accentuent.

Les côtes sont également épaissies et élargies au point de s'imbriquer en se recouvrant. Leurs cartilages ont une surface irrégulière et parfois ossifiée, d'où l'existence chez certains sujets d'un chapelet analogue à celui des rachitiques. D'autre part, l'hypertrophie de ces bandes chondroïdes, poussée plus loin ou plus rapidement que celle du tissu

osseux sternal, arrive à constituer des reliefs marginaux bordant une véritable gouttière sternale.

Parallèlement à l'allongement de l'appendice xyphoïde, on a noté une inclinaison remarquable en bas et en avant des dernières côtes, qui est parfois assez accentuée pour qu'elles puissent entrer en contact avec la crête iliaque, dans la position assise ou accoudée.

Si nous suivons les mouvements respiratoires de ce thorax modifié, nous observons que la dilatation respiratoire s'effectue surtout par la partie inférieure : « *type thoracique inférieur abdominal* ».

Tels sont les caractères essentiels de l'habitus extérieur d'un acromégalique à la période d'état. Les deux saillies, l'une postéro-supérieure, l'autre antéro-inférieure de la cage thoracique, méritent surtout d'être retenues, et l'on sait que Pierre Marie, à propos de la comparaison assez naturelle avec la bosse de polichinelle, s'est plu à développer la thèse que le type du bouffon italien avait dû correspondre à un acromégalique (double bosse, volume exagéré des mains, des pieds, du nez, saillie mentonnière, timbre spécial de la voix).

Enumérons maintenant une série de caractères que Souza Leitte avait classés autrefois comme secondaires et qui sont en effet assez inconstants dans le portrait de l'acromégalique : le cou est souvent gros et court sans qu'il y ait d'ailleurs hypertrophie thyroïdienne ; ordinairement le corps thyroïde est plutôt diminué de volume sans être toutefois imperceptible comme dans le myxœdème; le larynx est augmenté de volume et la pomme d'Adam fait saillie. Ces caractères sont surtout intéressants chez les femmes acromégaliques jeunes ; on a l'impression au palper d'un larynx masculin de même que l'accroissement de leurs mains réalise souvent un type masculin. Avec des mamelles flasques ou atrophiées

on a signalé parfois l'épaississement et l'induration du mamelon ; l'abdomen est généralement volumineux ou ptosique ; le bassin est presque toujours élargi. Exceptionnellement on a noté des rétrécissements du détroit inférieur. Les organes génitaux externes sont généralement hypertrophiés, surtout chez la femme. Le système musculaire ne présente pas de modification constante.

II. *Fonctions et Appareils*

A. *Système nerveux.* — La motricité est généralement peu troublée chez l'acromégalique ; nous venons de voir que les muscles n'offrent pas de modifications extrinsèques constantes ; néanmoins il existe des cas d'acromégalie avec amyotrophie, qu'on a proposé depuis longtemps de rattacher à une compression de nerfs rachidiens dans les troubles de conjugaisons consécutives à des déformations osseuses. Il ne paraît guère possible jusqu'ici de donner une formule assez générale relativement à la dynamométrie et à l'exploration électrique des muscles.

Les réflexes sont diminués ou conservés, exceptionnellement accrus. Les troubles de la sensibilité méritent plus d'attention en raison de leur fréquence. Objectivement, il y a peu de chose à signaler, mais les céphalées et surtout les douleurs sont fréquentes ; elles existaient dans la moitié des cas, d'après *Sainton* et *State,* qui en ont fait la recherche systématique (1).

Elles se rencontrent à deux périodes de la maladie : 1° au début, elles apparaissent au moment où commence l'accroissement de l'os, affectant alors des caractères de douleurs

(1) State. — La forme douloureuse de l'acromégalie. Thèse de Paris, 1900.

rhumatismales ; 2° à une période avancée, période cachectique, elles ont le plus souvent les caractères des névralgies. Dans certains cas d'acromégalie on peut dire qu'elles dominent le tableau clinique de sorte qu'on peut décrire une véritable forme douloureuse de l'acromégalie, qu'il faut distinguer des adiposes douloureuses. Le plus souvent les manifestations douloureuses rappellent celles des rhumatismes et des névralgies ; d'autres fois elles ressemblent aux douleurs fulgurantes du tabès ; plus rarement celles de l'acroparesthésie (doigts morts).

A la période avancée (période cachectique), les douleurs paraissent être, d'après toute une série de faits, en relation anatomique avec des lésions de la moelle et des méninges. Ajoutons enfin que quelles que soient leur forme et leur cause, les manifestations douloureuses sont particulièrement rebelles au traitement.

Du côté des organes et des sens, les déterminations paraissent d'importance inégale. Les troubles de l'ouïe et de l'odorat sont rares ou atténués ; ce sont surtout les troubles oculaires qui sont importants ; on observe toute la série d'intermédiaires entre la légère amblyopie des acromégaliques frustes et la cécité complète de la période d'état. Ces troubles correspondent à des lésions anatomiques, décelables à l'ophtalmoscope, dans la rétine et le nerf optique, et allant de la simple congestion à la neuro-rétinite complète. Ajoutons les douleurs intra-oculaires, le rétrécissement irrégulier du champ visuel, le myosis, le signe d'Argyll, l'hémianopsie temporale.

L'ensemble de ces troubles oculaires rappelle ceux des tumeurs cérébrales ; il y a d'ailleurs dans la moitié des cas d'acromégalie des signes nets de tumeur cérébrale, céphalée, troubles oculaires, crises convulsives (Raymond et Souques).

Le retentissement sur le psychisme mérite aussi d'être

noté ; les acromégaliques se plaignent parfois d'asthénie ; dès le début de l'affection la tendance au sommeil peut être accusée. D'autre part, leur caractère devient triste et irritable. Ces modifications du moral s'expliquent par les troubles de la vue et de l'ouïe ainsi que par la curiosité désobligeante dont ces sujets sont parfois l'objet en raison de leur déformation physique. L'intelligence paraît, au contraire, moins atteinte et peut persister jusqu'à la fin ; néanmoins il est incontestable que les psycho-névroses (1) sont particulièrement fréquentes dans les familles d'acromégaliques ; et que les malades eux-mêmes sont sujets plus que d'autres à l'affaiblissement intellectuel et à la démence.

Appareil digestif. — Ses troubles sont assez peu marqués ; l'appétit et la soif sont plus souvent augmentés, les troubles dyspeptiques sont moins fréquents, l'entéroptose est souvent notée.

Appareil circulatoire. — L'hypertrophie du cœur avec palpitations, l'artério-sclérose et les varices doivent être recherchées systématiquement L'hypertrophie du cœur peut être considérée tout d'abord comme liée à l'accroissement de volume des divers organes (splanchnomégalie) ; à ce titre elle ne représente pas à proprement parler une lésion, mais une simple cardiomégalie ; mais dans beaucoup d'observations cette cardiomégalie s'accompagne de lésions dégénératives de la fibre cardiaque. Nous avons donc affaire, suivant les cas, à deux ordres de faits (2).

1° Une cardio-mégalie sans lésions dégénératives, excep-

---

(1) Farnarier. — Nouvelle Iconographie de la Salpétrière, 1899.

(2) Fournier. — Acromégalie et troubles cardio-vasculaires. Thèse de Paris, 1896.

tionnellement accompagnée d'une insuffisance fonctionnelle des valvules.

2° Une myocardite scléreuse associée à des signes d'artério-sclérose généralisée ou cardio-rénale (foie cardiaque, œdèmes etc.)

Enfin, en raison des déformations thoraciques accentuées, on conçoit l'existence de lésions cardiaques secondaires résultant d'une dilatation des cavités droites. On a pensé aussi, assez hypothétiquement du reste, que l'arythmie cardiaque pourrait résulter d'une action directe du poison acromégalien, sur les fibres musculaires, et que les syncopes assez souvent notées seraient en rapport avec des lésions du grand sympathique ou des noyaux bulbaires du pneumogastrique.

La rigidité des artères se perçoit en particulier au niveau des temporals et des radials.

C'est surtout du côté des veines que la sclérose est la plus commune [varices des membres inférieurs ou même des mains, hémorroïdes, varices broncho-pulmonaires]. A signaler également, dans quelques cas, la présence d'adénopathies volumineuses. Parfois on ne trouve que de simples troubles fonctionnels ; c'est ainsi que le pouls lent est signalé dans plusieurs observations postérieures à celles de Spillmann et Haushalter (1).

L'examen du sang, chez les acromégaliques, est mentionné dans plusieurs des observations récentes. En raison de l'importance de ces données, nous croyons devoir indiquer rapidement les résultats obtenus dans chacune d'elles. De ces observations, trois seulement sont antérieures à 1905, et sont d'ailleurs incomplètes :

---

(1) Spillmann et Haushalter : Revue de Médecine 1891.

I. *Henrot* (1). (Gigantisme acromégalique) : « L'examen du sang nous permet de constater que nous n'avons pas affaire à une leucocythémie ; il y a seulement deux ou trois globules blancs dans le champ du microscope ; les globules rouges sont pâles, non déformés ».

II. *Buday et Jancso* (2). (Simon Botis, géant acromégalique) : « Examen du sang normal comme nombré, forme et couleur des globules rouges et blancs ».

III. *Peter Bassoë* (3). (Wilkins, géant acromégalique) : « Pas de modifications à l'examen du sang ».

En 1905, *Sabrazès* et *Bonnes* ont amorcé l'étude du sang dans l'acromégalie, par l'examen des deux sujets dont la thèse de Bonnes relate longuement les observations. Ils ont noté les résultats suivants avant toute opothérapie pituitaire :

a) Gigantisme acromégalique chez un adolescent : Le sang ne s'écarte de la normale que par une diminution légère du taux de l'hémoglobine, par une faible leucocytose et par une lymphocytose relative et absolue très marquée. — Le rapport numérique des lymphocytes aux leucocytes polynucléés neutrophiles est de 1 pour 1 au lieu d'être de 1 pour 3, 5, moyenne physiologique.

b) Acromégalie de l'âge mûr sans gigantisme : Le taux de l'hémoglobine et le nombre de globules rouges sont un peu au-dessous de la normale. La lymphocytose s'accuse aussi, tandis que le nombre des leucocytes polynucléés neu-

---

(1) Henrot. — Notes de Clinique Médicale. Reims, 1877.

(2) Buday et Jancso. — Deutsch. Archiv für. Klinische Medicin, 1898.

(3) Peter Bassoe. — Congrès de l'American Association of Pathologists and Bacteriologists. Washington, 1903.

(4) Sabrazès et Bonnes. — C. R. Société de Biologie 1905. — Bonnes, thèse de Bordeaux (1907).

trophiles est notablement réduit. Le rapport numérique entre ces deux catégories leucocytaires n'est que 1 pour 0,93.

Après absorption assez prolongée de tablettes du corps pituitaire, dans ces deux cas on nota une légère augmentation d'hémoglobine, de l'hyperglobulie, et une diminution du nombre des plaquettes sanguines.

En 1905, *Sakorraphos* publie, à la Société de biologie, le résultat de l'examen du sang d'un malade de 53 ans atteint de gigantisme et d'acromégalie. Il a observé une légère diminution d'hémoglobuline avec hypoglobulie : les résultats de son examen sont d'ailleurs relatés dans sa note d'une façon tout à fait incomplète.

En 1806, G. *Wlaïef* (1), de Saint-Pétersbourg, a étudié le sang d'une femme accromégalique de 38 ans chez laquelle la maladie avait débuté par la cessation des règles à 24 ans. Il signale une diminution de l'hémoglobine et des hématies, l'apparition de globules rouges nucléés et surtout l'augmentation du nombre des leucocytes, du nombre absolu et relatif des éosinophiles et des grands mononucléés, ainsi que la diminution des polynucléés neutrophiles. « De telles altérations de la formule hémoleucocytaire sont-elles dues uniquement à l'acromégalie ? Bien que l'auteur ne signale pas la présence de myélocytes, il est permis de se demander si le malade de Wlaief ne fait pas en même temps de la leucocythémie (*Sabrazès*). Comme on le voit, la formule sanguine des acromégaliques n'a pas fait jusqu'ici l'objet de constatations suffisamment répétées et précises ; et pourtant il y a tout lieu de croire que cette lésion progressive de l'ordre des auto-intoxications, dont la symptomatologie est en somme remarquablement univoque, doit entraîner des modifications

(1) Sakorraphos. — Société de biologie (mai 1905).

(2 Wlaief. — Wratchebnaia Gazeta, 1906.

assez constantes dans l'état des corpuscules sanguins. Les données apportées jusqu'ici ne permettent pas d'en soupçonner la nature ; à plus forte raison ne peut-on dire encore s'il existe un rapport entre ces modifications en particulier hyperglobuliques de la formule sanguine et les aspects hématopoiétiques dont la notion vient d'être apportée tout récemment dans l'histo-physiologie normale de l'hypophyse (1).

L'*appareil respiratoire* n'offre des symptômes particuliers qu'au niveau des voies supérieures. Nous avons noté précédemment l'hypertrophie du larynx, en rapport vraisemblable avec les modifications de la voix devenue forte et grave ; ajoutons que la dilatation très marquée des sinus de la face exagère encore le retentissement de la voix.

Du côté de l'appareil génital il convient d'insister sur des troubles plus importants ; nous avons indiqué déjà l'hypertrophie fréquente de la verge et du clitoris. Du côté des bourses et des testicules, on observe tantôt de l'atrophie, tantôt de l'hypertrophie. L'hypogénésie ou l'impuissance complète sont habituelles chez l'homme.

Chez la femme, la dysménorrhée et l'aménorrhée est un symptôme d'une grande importance qui peut permettre de dépister l'acromégalie dans les cas frustes. Cette aménorrhée apparaît parfois brusquement et dans d'autres cas elle est précédée de suppressions menstruelles temporaires ; dans un cas particulièrement intéressant de Burchard (1), la menstruation fut suppléée pendant 2 ans par un œdème périodique des bras et des paupières.

---

(1) Alezais et Peyron. — Sur la présence de globules rouges nucléés dans les vaisseaux sanguins de l'hypophyse humaine. Comptes-rendus de la Société de biologie, juin 1910.

(1) Burchard. — Saint-Pétersbourg Med. Wochenschrift, 1901.

La *peau des acromégaliques* est souvent sèche et épaissie : néanmoins, elle glisse assez facilement sur les tissus sous-jacents ; les cheveux et les poils sont très courts et épaissis ; les éruptions, les cicatrices (vergetures), les néoplasies, les chéloïdes y apparaissent assez souvent. Les verrues, en particulier, sont plus fréquentes que chez les autres individus, mais un symptôme plus fréquent qui a une importance particulière dans certaines acromégalies, au début, est représenté par les transpirations faciles, parfois profuses ; le plus souvent ces sueurs sont fétides, ce qui permettrait peut-être de les distinguer de celles des basedowiens.

La *glycosurie*, par sa fréquence et son intérêt pathogénique, mérite également une mention spéciale. Hansemann (1) l'observe seulement dans 12 cas d'acromégalie sur un total de 97 observations examinées ; Hinsdale (2), 14 fois sur 130. En réalité elle serait plus fréquente et Pierre Marie pense qu'elle existe dans le tiers ou la moitié des cas. Il y a donc dans cette fréquence autre chose qu'une simple coïncidence ; en laissant de côté le cas où il existe une lésion du pancréas du quatrième ventricule, quelle interprétation peut-on adopter ? S'agit-il, comme l'ont pensé Loeb (3), Launois et Roy (4), d'une compression par la tumeur pituitaire d'un centre glycogénique voisin de l'hypophyse, siégeant, par exemple, au niveau du tuber cinereum ? Tout ceci est purement hypothétique. L'hypothèse d'une perturbation de la fonction endocrine de l'hypophyse, autrefois formulée par Lorand, paraît

(1) Hansemann. — Berliner Klinische Wochenschrift, 1897.

(2) Hinsdale. — Acromegaly, 1898.

(3) Loeb. — Hypophysis cerebri und Diabetes Mellitus. Centralblatt für Innere Med., 1898.

(4) Launois et Roy. — Glycosurie et Hypophyse. Société de Biologie et Archives générales de Médecine, 1903.

plus vraisemblable ; elle est en rapport avec tout ce que nous savons aujourd'hui sur l'origine polyglandulaire de certains diabètes, en particulier sur la glycosurie consécutive à certaines lésions hypophysaires (1). Ajoutons que pour Gilbert et Carnot (2) cette glycosurie des acromégaliques serait en rapport avec un hyperfonctionnement du foie.

En fait, il semble bien, d'après les résultats de la physiopathologie expérimentale, qu'on soit autorisé à admettre un diabète hypophysaire. Le rôle prépondérant de l'hypophyse n'excluant d'ailleurs nullement l'importance cynergique des autres glandes. Mis à part certains faits particuliers, il semble tout à fait rationnel de considérer le diabète des acromégaliques comme un diabète hypophysaire ; ces faits renforcent, comme nous le verrons plus loin, la théorie hypophysaire de l'acromégalie.

Evolution Clinique

Le début de l'acromégalie s'effectue le plus souvent à l'adolescence ou au commencement de l'âge mur. Exceptionnellement il est précoce ou tardif. Cette période habituelle de début (de 20 à 25 ans) coïncide chez la femme assez souvent avec la dysménorrhée ou l'aménorrhée, laquelle passe difficilement inaperçue et permet ainsi d'établir le début avec plus de certitude que chez l'homme. Autrefois Pierre Marie avait rejeté formellement l'idée que l'acromégalie puisse débuter pendant l'enfance, avec des caractères congénitaux ou familiaux. Nous verrons plus loin qu'une telle doctrine

(1) Parisot et Lucien. — Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré, 1909. Revue de neurologie

(2) Gilbert et Carnot. — Les fonctions hépatiques, Paris, 1902.

n'est plus maintenue en présence des nouveaux faits observés. L'évolution des symptômes est lente, progressive ; les extrémités et la face s'hypertrophient progressivement et souvent il arrive que le médecin s'en aperçoit le premier. Dans d'autres cas certains détails attirent spontanément l'attention du malade. Les uns sont obligés de quitter leur bague, les autres de changer de chapeau, de gants, de chaussures. Au bout de dix, vingt, trente ans au plus le faciès acromégalique est totalement réalisé ; un véritable état cachectique peut survenir dans la dernière période. La peau devient alors très flaccide, jaunâtre, ridée, écailleuse : « les malades ayant tous la figure déformée, les mains excessivement grosses et pesantes, ayant un aspect hideux, se confinent au lit avec l'immobilité de la cire, inertes » *(Souza Leite)*.

La mort survient souvent par syncope, au milieu de signes de compression cérébrale, d'autres fois par maladie intercurrente. Ajoutons deux particularités très intéressantes. Le poids et la taille des malades, après leur longue période d'accroissement, peuvent ensuite rétrograder pendant certain temps. Notons toutefois que, en ce qui concerne la taille, cette diminution n'est qu'apparente et provient de déformations progressives de l'axe vertébral.

Signalons, d'autre part, que l'acromégalie peut affecter dans certains cas, très rares, une allure aiguë ; un cas en a été publié en particulier par Gabler (1).

---

(1) Gabler. — Correspond. Bl. f. Schweitz Aerzte, 1900, p. 761.

CHAPITRE II

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'acromégalie semble bien devoir s'imposer lorsqu'on examine des sujets arrivés à la période d'état ; la simple constatation d'une hypertrophie des extrémités, d'une macroglossie caractéristique, ou encore d'une double bosse thoracique chez un sujet de corpulence spéciale, permettra d'éviter l'erreur. Néanmoins, il importe de résumer les éléments du diagnostic et le diagnostic différentiel lui-même afin d'éviter une erreur qui pourrait être commise dans les cas frustes ou peu avancés.

Le tableau symptomatique précédemment tracé permet de retenir comme éléments essentiels l'hypertrophie des extrémités et de la face, la céphalalgie et l'aménorrhée, le début entre 20 et 25 ans, la glycosurie auquel il convient d'ajouter les résultats de l'examen radiographique de la face. L'importance des résultats radiographiques a été surtout mise en évidence par Beclère (1).

Il a montré que l'exploration radiographique d'un crâne sec donne des renseignements sur trois points principaux :

1° L'épaisseur de la paroi osseuse au voisinage du plan médian antéro-postérieur ;

---

(1) La radiographie du crâne et le diagnostic de l'acromégalie. Société Méd. des Hôpitaux de Paris, 1902. Presse Médicale, 1903.

2° La profondeur des sinus frontaux ;

3° Les dimensions de la selle turcique.

Ces trois ordres de renseignements, on les retrouve sur le vivant et la radiographie obtenue révèle l'existence de trois déformations inaccessibles aux autres procédés d'exploration et dont la réunion est caractéristique de l'acromégalie : 1° un épaississement très irrégulier des parois crâniennes ; 2° un développement extraordinairement exagéré en hauteur et en profondeur des sinus frontaux, auquel se joint d'ailleurs un développement analogue des sinus maxillaires ; 3° une augmentation très notable dans le sens vertical et surtout dans le sens antéro-postérieur de la fosse pituitaire ; ses parois apparaissent manifestement épaissies et dans son ensemble, elle offre l'image d'une large coupe de forme hémisphérique.

Avant l'apparition du mémoire fondamental de *Pierre Marie* en 1886, un nombre considérable d'acromégaliques avaient été dispersés dans le cadre du myxœdème, de la maladie de Basedow, de l'ostéite déformante de Paget, de leontiasis ossea de Virchow, de certaines hyperostoses d'origine rhumatismale avec certaines hypertrophies congénitales des extrémités avec le gigantisme.

Ultérieurement régna plutôt la tendance à une erreur inverse, et l'on a pu considérer comme acromégaliques des individus atteints de rhumatismes chroniques ou d'affections chroniques de l'appareil respiratoire.

Le myxœdème offre assurément une augmentation de volume du corps et même des extrémités, mais il s'agit ici d'une simple infiltration œdémateuse des parties molles, ce qui entraîne des caractères distinctifs multiples : peau très épaissie, difficile à mobiliser sur les parties sous-jacentes, alors que dans l'acromégalie l'hypertrophie est générale et la peau mobilisable. De plus, visage lunaire au lieu du faciès à relief

accentué de la maladie de Marie, pas de prognathisme, pas de déviations rachidiennes, pas d'élargissement radiographique de la selle turcique. D'autre part le psychisme et l'atrophie thyroïdienne du myxœdème manquent ordinairement à l'acromégalie. Le nombre considérable des observations anatomo-cliniques actuellement groupées, permet d'abandonner les hypothèses autrefois émises qui considéraient l'acromégalie comme une variété de l'état crétinoïde (cretinosed state, *Cheadle*) à côté du crétinisme endémique.

La maladie osseuse de Paget est caractérisée par une augmentation de volume et surtout une courbure accentuée des os entraînant un aspect spécial. Voici, tracés par Pierre Marie lui-même, les éléments du diagnostic différentiel :

« Chez les malades atteints de la première affection, ce sont surtout les os du crâne qui, par leur hyperostose, produisent l'augmentation de volume de la tête ; si quelquefois les os de la face sont atteints eux aussi, ce n'est que d'une façon légère et pour ainsi dire accessoire ; dans la seconde affection, au contraire, ce sont surtout les os de la face qui subissent l'hyperostose, celle des os du crâne n'ayant qu'un développement moins accentué. Chez les premiers malades le visage prend un aspect triangulaire à base supérieure ; chez les seconds celui d'une ellipse allongée, tandis que, nous l'avons vu, chez les myxœdémateux il est arrondi en pleine lune. Quant à la localisation de l'hyperostose dans les membres, elle est loin d'être semblable dans les deux affections ; nous avons vu que le caractère spécial de l'acromégalie est une hypertrophie énorme des pieds et des mains, survenant le plus souvent sans changement notable du volume des os longs des membres. Il en est tout autrement de la maladie de Paget ; ce sont surtout les os longs qui sont atteints, l'hyperostose ne frappant presque jamais les os des extrémités ou, lorsqu'elle le fait, ce n'est que d'une façon extrêmement légère.

En outre, dans la seconde de ces maladies (Paget) il y a une tendance très marquée à la déformation des os ; dans la première au contraire, on ne voit jamais ces courbures des fémurs et des tibias en dehors et en avant ou même des humérus, ou des os de l'avant-bras.

» Dans l'ostéite déformante, on observe souvent un abaissement de la taille ; celui-ci peut à la vérité exister aussi dans l'acromégalie, mais ce n'est que consécutivement à la cyphose car initialement il y aurait plutôt un léger accroissement de la stature.

» Différence notable également au point de vue de l'époque du début; en effet, l'ostéite déformante ne se montre qu'après l'âge de 40 ans, tandis que la maladie que nous décrivons survient toujours dans l'adolescence ou les premières années de l'âge adulte.

» Enfin le mode d'invasion des différentes parties du squelette n'est pas non plus le même : chez les acromégaliques il se fait d'une manière symétrique, les deux mains ou les deux pieds se prenant à la fois ; dans l'ostéite déformante, au contraire, l'invasion s'effectue d'une manière bien plus dissociée : c'est un tibia, un fémur, qui est d'abord atteint ; l'os correspondant de l'autre côté ne deviendra malade qu'un certain temps après, et pendant toute la durée de l'affection, on peut voir les os du côté le premier atteint être plus hypertrophiés et plus déformés que ceux du côté opposé ».

L'affection décrite par *Virchow* sous le nom de leontiasis ossea est une hyperostose de la face et du crâne en localisation multiple. Elle a été étudiée plus récemment en France par Baumgarten (1). Elle aboutit rapidement à la mort, et les extrémités ne sont pas hypertrophiées.

---

(1) Thèse de Paris, 1892.

L'éléphantiasis est une maladie tropicale qui intéresse presque exclusivement les membres inférieurs et dans toute leur étendue alors que l'acromégalie se localise aux extrémités ; l'hypertrophie du maxillaire inférieur fait défaut, enfin les lésions sont souvent unilatérales, et n'intéressent ailleurs que la peau et les tissus cellulaires. Ajoutons que la peau est sèche, luisante, et difficile à mobiliser.

Le rhumatisme chronique offre des manifestations douloureuses surtout articulaires ; les déformations des mains et des pieds s'accompagnent de craquements et d'atrophie musculaire. La face est indemne.

Exceptionnellement, des sujets réunissant les caractères du rachitisme et du lymphatisme pourront être pris pour des acromégaliques ; leurs grosses mains, leurs grands pieds, leurs lèvres supérieures épaisses, le visage un peu bouffi ne suffiront pas à entraîner une erreur de diagnostic ; chez des sujets de ce groupe, on rencontre souvent un thymus hypertrophié ; leur système vasculaire est le plus souvent aplasique (1).

L'érythromélalgie ou paralysie vaso-motrice des extrémités pourrait donner lieu à une confusion en raison d'une hypertrophie assez marquée qu'elle présente au niveau des mains et des pieds. Mais ce qui domine surtout, c'est la teinte cyanique, et tous les autres signes d'acromégalies font défaut. Ce qu'il faut surtout retenir à propos de ce diagnostic, c'est le caractère banal des paralysies vaso-motrices des extrémités, lesquelles représentent un trouble circulatoire commun à toute une série d'affections. En fait, le diagnostic différentiel qui a fait l'objet de précisions

(1) C'est dans ce groupe que Wiesel a bien montré la fréquence des hypoplasies du système chromaffine (paraganglions, système hypertenseur).

remarquables de la part de Pierre Marie est celui de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique. Dans leur mémoire de 1891, MM. les professeurs Grasset et Rauzier (1) ont dressé le tableau suivant que nous avons cru devoir reproduire :

Acromégalie.	*Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique.*
1° Grosses mains courtaudes et capitonnées, doigts uniformément hypertrophiés, proportion des divers segments digitaux bien conservés. Ongles petits et aplatis.	1° Mains déformées, doigts très élargis, renflement de la phalangette en baguette de tambour (en battant de cloche pour le pouce). Ongles très élargis, allongés et recourbés, striés et fendillés.
2° Volume énorme de la région carpo-métacarpienne (main en battoir).	2° Région carpo-métacarpienne à peu près normale (à peine un peu d'hypertrophie à la tête des métacarpiens).
3° Hypertrophie du poignet inconstante et proportionnelle lorsqu'elle existe à celle de la main sans déformation aucune.	3° Déformation énorme du poignet qui est élargi, tuméfié, et fait une volumineuse saillie au-dessus de la face dorsale de la main.
4° Mêmes différences un peu moins accentuées pourtant dans l'aspect des pieds.	

(1) Grasset et Rauzier, *Revue de médecine*, 1891.

5° Les lésions portant également sur les os et les tissus mous.	5° Les altérations n'intéressent que le système osseux, les épiphyses en particulier, au voisinage de certaines articulations. Les parties molles se prêtent simplement à l'augmentation du volume des os. Il peut exister un certain degré d'œdème.
6° Cyphose constante, portant sur la région cervico-dorsale supérieure.	6° Cyphose inconstante et tardive sortant sur les régions dorsale, inférieure et lombaire ; scoliose fréquente.
7° Hypertrophie énorme et exagération des courbures du maxillaire inférieur.	7° Maxillaire inférieur indemne. Epaississement inconstant des bords alvéolaires et postérieur du maxillaire supérieur.
8° Étiologie inconnue.	Origine pneumique.

Une autre affection qui peut simuler d'assez près l'acromégalie, c'est la syringomyélie à forme pseudo-acromégalique. Mais dans cette affection l'hypertrophie ne se montre guère, du moins d'une façon comparable à celle de l'acromégalie, que sur les membres supérieurs et parfois sur un seul (P. Marie) ; de plus, l'hypertrophie peut ne pas frapper également tous les doigts de la main. Enfin, les extrémités atteintes par l'hypertrophie sont déformées et présentent des troubles trophiques plus ou moins accusés. La syringomyélie se reconnaîtra, en outre, par ses autres symptômes : dissociation de la sensibilité, scoliose, etc. Quant à certaines hypertro-

phies partielles (macrodactylie, macropodie, hypertrophie d'un membre, d'une moitié du corps, etc.), décrites par Virchow sous le nom d'acromégalies partielles, elles sont le plus souvent congénitales, unilatérales, et n'ont rien de commun avec la maladie de Marie.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE

Ce chapitre demeure et demeurera longtemps obscur. L'acromégalie paraît plus fréquente chez la femme que chez l'homme (22 hommes pour 31 femmes en réunissant les deux statistiques de *Souza-Leile* et de *Duchesneau*). L'âge moyen des malades est de 18 à 35 ans ; nous croyons à ce propos qu'on a peut-être méconnu l'importance des acromégalies frustes à début précoce ; lorsque leur recherche systématique sera faite parmi les descendants ou collatéraux d'acromégaliques, nous pensons que les cas ayant débuté dans l'adolescence et même dans l'enfance seront trouvés plus nombreux (1).

Les impressions morales dépressives, la chorée, le tabès, le rhumatisme, la goutte, la syphilis sont signalés dans nombre d'observations. Il est encore difficile de fixer le rôle de ces divers facteurs. Notons, d'autre part, que l'hérédo-syphilis donne lieu parfois à certains gigantismes que l'analyse anatomo-clinique permettra peut-être un jour de rapprocher de certains cas d'acromégalie sinon au point de vue symptomatique, du moins au point de vue pathogénique.

---

(1) Chez une femme acromégalique fruste précoce, en observation dans le service de M. le Professeur *Vedel*, l'accroissement exagéré de la taille et les modifications de l'habitus extérieur débutèrent à l'âge de 16 ans lorsque s'établit la menstruation.

Dans cette étude étiologique il n'y a en définitive qu'une seule notion paraissant bien établie à l'heure actuelle et sur laquelle il convient d'insister : c'est celle de l'hérédité du gigantisme acromégalique à laquelle les premiers observateurs et Pierre Marie lui-même dénièrent formellement toute importance. Il est assez curieux de noter que si l'hérédité de l'acromégalie était mise en doute par *Pierre Marie* et *Souza Leite*, celle du gigantisme était également niée par *Launois* et *Roy*. Mentionnons rapidement toute une série de faits d'observation qui leur paraissent favorables.

1° Beaucoup d'acromégales sont fils d'acromégales ou de géants. Fraenkel cite le cas d'une femme acromégale dès l'enfance ayant une fille acromégale, et d'un autre acromégale dont le père et un frère avaient la même maladie ; Bonardi celui d'un acromégale fils d'acromégale, Schwoner celui d'une femme acromégale fille d'une acromégale issue d'une famille de géants.

Verstrœten (1) cite celui d'une femme acromégale dont la mère et la tante étaient acromégales. Il y ajoute celui d'une géante dont la mère, les trois frères et les quatre sœurs étaient de taille au dessus de la moyenne. Gouraud cite une observation analogue. *Ricardo-Jorge* (2) a trouvé une femme acromégale dans une famille de géants.

J. Hutchinson rappelle comme cas d'acromégalie familiale ceux des frères Hagner étudiés par Erb et Arnold. *Varda* (3) a signalé un cas d'acromégalie dans lequel les déformations osseuses étaient héréditaires. *Jacobson* (4) *et Mackenhauer* (5)

(1) Vestrœten. — Revue de médecine, 1889.
(2) Ricardo Jorge. — Archivio di psychiatria, 1894.
(3) Varda. — Deutsche Zeitsch. fur Nervenheilkunde, 2 juin 1901.
(4) Jacobson. — Arch. fur anat. pat. und phys., 1895.
(5) Mackenhauer. — Centralbl. für innere Médizin, 24 oct. 1896

ont signalé : le premier, un malade atteint de gigantisme congénital général et progressif ; l'autre, un cas de gigantisme congénital partiel. *Arnold Josefson* (1) a vu un géant suédois de 2^m 115 dont la sœur était géante.

Pour le gigantisme certains faits ne sont pas moins caractéristiques. Prenons par exemple trois des géants observés par *Launois* et *Roy* : le géant acromégale K... avait un père géant ; le grand Charles et le géant Constantin avaient chacun un oncle dont la taille dépassait deux mètres ; le géant Da Silva avait un grand-père paternel pourvu d'une très haute taille et d'une grande force, sa tête et ses mains présentaient un volume considérable.

Henri Meige a observé un géant dont le grand-oncle avait une taille dépassant deux mètres.

Hutinel a étudié un géant infantile de 17 ans, haut de 1 m. 83, avec testicules de petit volume, atteint d'attaques épileptiformes, fréquentes depuis 3 ans, il avait perdu son père du fait d'une tumeur de la base de l'encéphale développée probablement aux dépens de l'hypophyse.

2° Tous les faits que nous venons d'énumérer visent l'ascendance des acromégaliques. Il convient d'autre part de tenir compte de ce fait, que certains sujets ont commencé dès la naissance leur accroissement anormal. Ainsi à la naissance le géant *Hugo* pesait 7 kilogs 500 ; le *grand Charles* aurait pesé 10 kilogs. A l'âge de 6 ans la taille d'Hugo atteignait 1 m. 25 ; *Machnow* grandit démesurément à partir de 4 ans ; *Thomas Hassler*, à 9 ans ; *Da Silva*, à 8 ans ; un des malades de Sabrazès et Bonnes, à 8 ans.

Une petite-fille de 10 ans, étudiée par Wirchow, présentait déjà de l'acromégalie. Beaven Raeke trouve de l'acro-

---

(1) Josefson. — Hygiea, 1903.

mégalie chez un nègre de 10 ans. *Cœnas* a étudié un cas d'acromégalie ayant débuté à 5 ans.

On peut aussi noter ce fait que l'examen anatomo-pathologique de certains acromégaliques tend à indiquer une lésion qui aurait débuté dans l'enfance et même pendant la vie embryonnaire. Ces faits sont extrêmement intéressants ; il y aurait lieu dans chacun des cas analogues de s'efforcer d'établir ainsi l'*âge des lésions*. Voici ce que dit *Woods Hutchinson* dans le compte rendu de l'autopsie de *lady Anna* : « Ceci a presque l'air d'être le résultat de la pression d'un corps pituitaire hypertrophié pendant la vie embryonnaire empêchant l'accroissement du rocher en avant et en arrière et produisant son augmentation transversalement De même à propos de l'observation anatomique du géant acromégale *Aboul Hool* l'auteur (Siréna) déclare ceci : « On peut dire que l'accroissement débuta peu après la naissance en raison des altérations des os du crâne, de l'aspect du frontal et du sphénoïde et de la réduction du cerveau par suite du défaut de capacité du crâne ; les lobes intérieurs ont à peu près complètement disparu n'ayant pu se développer dans le sens antéro-postérieur à cause de la néoformation osseuse originaire de la surface interne du frontal et de l'ethmoïde, néoformation paraissant s'être développée en même temps que le cerveau ; celui-ci se serait donc accommodé de la capacité réduite du crâne (le malade ne ressentit jamais aucun trouble des facultés intellectuelles). »

En résumé, le caractère héréditaire de certaines acromégalies paraît appuyé par des faits de trois ordres :

1° Etude des antécédents des collatéraux.

2° Développement des lésions dès la naissance ou peu après.

3° Caractères anatomo-pathologiques tendant à démontrer l'*âge embryonnaire* de ces lésions.

Ces conclusions sur l'intérêt desquelles nous ne saurions trop insister en l'état actuel se relient d'ailleurs à des inductions cliniques faites depuis assez longtemps par certains observateurs.

Brissaud et Meige montrent qu'on peut retrouver « dans une même famille des anomalies évolutives de l'individu et de l'espèce, telles que le gigantisme, l'infantilisme, l'obésité, une longévité anormale et une fécondité excessive, accompagnée d'une grande léthalité ». C'est ainsi que le malade de Huchard et Launois présentait des malformations congénitales (six doigts à chaque main). Le géant K... avait neuf oncles ou tantes ; lady Anna était le quinzième enfant d'une même famille. Wilkins, da Silva, Aboul Hool avaient chacun six frères ou sœurs ; le grand Charles et Thomas Wassler en avaient chacun cinq. « On peut bien supposer que la cause première du gigantisme est congénitale... L'hérédité du gigantisme sans être plus absolue qu'aucune espèce d'hérédité est notoire. Qui sait si l'acromégalie ne relève pas, elle aussi, en dernière analyse d'une altération congénitale ? » Ces conclusions de Meige seraient peut-être prématurées, si elles devaient indiquer que toute acromégalie est en rapport avec un état héréditaire. Entre l'opinion primitive de Pierre Marie, rejetant délibérément cette influence et l'opinion opposée de l'école de Brissaud ; il nous paraît qu'une opinion intermédiaire doit être admise au moins après les observations que nous avons dépouillées, et d'ailleurs la tendance à un acromégalisme familial ne saurait suffire à exclure la recherche des facteurs de l'acromégalie spontanée de l'adulte. Voilà pour ce qui concerne les éléments cliniques de la question. Indiquons maintenant que dans cette question d'hérédité de l'acromégalie, il faut tenir compte de certaines notions récentes de biologie générale, présentant un intérêt considérable pour la transmission ou le développement fami-

lial des divers troubles de nutrition générale liés à des altérations des glandes endocrines. De plus en plus, il apparaît que ces organes sécrétoires, si hautement spécialisés, tiennent sous la dépendance de leurs altérations macroscopiques et surtout de leurs lésions cytologiques, toute une série d'états morbides que la clinique a classés dans les auto-intoxications, mais dont le mécanisme demeure encore entouré d'obscurité. Or, dans certaines de ces glandes, des recherches histologiques tendent à montrer que le noyau cellulaire participe plus directement qu'on ne l'avait cru longtemps à l'élaboration cytoplasmique du produit de sécrétion.

Des faits de cet ordre ont été signalés pour les plexus corroïde et le corps thyroïde par un cytologiste italien, *Galéotti ;* dans la glande pinéale par *Nicolas* et *Dimitrova ;* mais c'est dans le globe glandulaire de l'hypophyse, où ils n'avaient pas été étudiés jusqu'ici, qu'on les a observés avec le plus de netteté [*Alezais* et *Peyron*(1)] La participation de noyaux de l'hypophyse à l'élaboration de son produit de sécrétion est d'autant plus intéressante, que l'hypophyse joue un rôle général dans le métabolisme des produits de nutrition et dans l'accroissement stomatique. Elle se manifeste par toute une série de phénomènes cytologiques dont la notion vient d'être tout récemment rapportée dans une note succincte et parmi lesquelles ont été surtout mises en évidence les suivantes :

1° Expulsion du nucléole donnant lieu à l'émission successive de pyrénosomes destinés à se dissoudre dans le corps cellulaire ;

2° La formation autour du noyau d'une auréole claire, véritable appareil par lequel les chromatines nucléaires passent dans le cytoplasme, non pas sous la forme figurée comme précédemment, mais à l'état soluble par une véritable osmose effectuée à travers la membrane nucléaire ;

3° Apparition au contact immédiat du noyau de vacuoles juxta-

(1) *Alezais* et *Peyron*. Sur les phénomènes nucléaires de la sécrétion dans le lobe glandulaire de l'hypophyse humaine (Comptes-rendus de l'Académie des Sciences 1910).

nucléaires, parfois destinées en dernier terme à l'absorber complètement.

Ces trois aspects du noyau sont compatibles avec son intégrité, mais sa participation à l'activité sécrétoire peut aussi se manifester par la caryolyse qui entraîne sa disparition définitive. Cette caryolyse peut coexister avec un des types précédents ou leur succéder.

On conçoit facilement l'importance de ces notions, étant donné le rôle physiologique du système des glandes endocrines, et en particulier de l'hypophyse dans le développement stomatique et dans les caractères humoraux.

Si l'ensemble des facteurs qui dominent et régissent l'état humoral, le *tonus humoral* propre à chaque individu, et destiné à rester longtemps complexe, la physiologie autorise dès maintenant à considérer comme certain que certaines glandes vasculaires sanguines jouent ici un rôle physiologique prédominant, et l'étude des troubles physio-pathologiques consécutifs à leurs diverses lésions confirment bien cette importance. Dès lors, il devient extrêmement intéressant de constater que le produit de sécrétion de certains épithéliums endocrines se constitue en partie d'une façon permanente aux dépens des chromatines des noyaux dont on sait le rapport avec les caractères héréditaires.

La question de l'hérédité humorale et, dans le cas particulier, celle de l'hérédité des grands syndromes, telle que l'acromégalie, ne saurait donc se passer de l'étude de ces notions récentes.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

En l'état actuel des observations, on ne peut décrire que les altérations du squelette et celles de la glande pituitaire. Pour tout le reste, les documents sont encore incomplets ou isolés.

Les lésions de la glande pituitaire seront décrites plus loin au chapitre de la pathogénie, il nous suffira donc ici de résumer rapidement l'évolution dans le système squelettique, dont nous avons vu précédemment les modifications extérieures. Histologiquement, le processus d'ostéogenèse anormale a fait l'objet de recherches déjà anciennes, de Pierre Marie et Marinesco, de Renaut et Duchesneau (1). « Croissance lente de certains os, dit Duchesneau, s'opérant aux dépens de l'os périostique qui se réduit à des tables minces, tandis que l'os médullaire devient prépondérant, s'accroît avec une régularité pour ainsi dire mathématique et arrive à prendre une place majeure dans la constitution de la pièce du squelette ». Sur une coupe « l'aire du cercle est occupée par de la moelle rouge à la constitution de laquelle prennent part un plus ou moins grand nombre de vésicules adipeuses. Le vaisseau qui commande chaque espace médullaire, de forme circulaire, en occupe le milieu exact, lorsqu'il apparaît sec-

(1) Thèse de Lyon, 1891.

tionné en travers. A la périphérie de la moelle osseuse, au voisinage des travées répondant aux systèmes de Havers géants de l'os spongieux, on ne distingue ni rangée d'ostéoblastes comme dans un os rachitique, ni cellules à noyaux multiples. Il s'agit donc, en somme, non pas d'un trouble brusque de l'ostéogenèse comme dans le rachitisme par exemple, mais d'une édification progressive et lente.

Pierre Marie et Marineso (1) ont insisté sur ce fait qu'il y avait simultanément un processus de résorption centrale dont les ostéoblastes sont les agents et une ostéogénèse périphérique, ayant pour origine le périoste et le cartilage articulaire.

---

(1) Arch. de médecine expérimentale, 1891.

CHAPITRE V

ESQUISSE PATHOGÉNIQUE

Des théories multiples ont été émises sur ce point. *Klebs*, frappé par l'existence du thymus dans son cas, admet que l'acromégalie est due à un développement anormal du système vasculaire ; ce serait une angiomatose thymique. Le thymus fabriquerait des éléments endothéliaux qui, arrivés dans les vaisseaux, joueraient le rôle de cellules vaso-formatives. Il en résulterait une augmentation de vaisseaux et, par suite, une hypernutrition et un accroissement de volume des parties terminales où le cours du sang est le plus ralenti. Tout ceci est purement hypothétique pour ne pas dire plus, de même que les considérations développées par *Massalongo* et d'après lesquelles l'acromégalie serait due à la persistance des fonctions du thymus et de l'hypophyse, organes qui jouent un rôle important dans la vie fœtale.

Freund, *Vestrælen* attribuent cette maladie à une inversion dans l'évolution de la vie génitale. « Chez un certain nombre d'individus, dit Freund, le mode ordinaire de développement est troublé ; ou bien il demeure en arrière de la norme, ou bien, au contraire, il dépasse cette norme dans le temps et dans l'espace ; les malformations qui en résultent, marchent de concert avec les troubles du développement de la puberté et aussi plus tard des fonctions génitales ».

Il s'agit encore ici d'argumentation théorique dépourvue

de liens immédiats avec les données de l'observation. Pour *Recklinghausen* et *Holschewnikow*, l'acromégalie n'est qu'une affection trophonévrotique relevant d'altérations du système nerveux central et périphérique. L'hypertrophie des extrémités subirait cette influence par l'intermédiaire des vasomoteurs. Mais jusqu'ici rien ne prouve que les altérations nerveuses soient primitives d'autant plus que le cas publié par ces auteurs appartient, comme l'a fait voir Pierre Marie, non à l'acromégalie mais à la syringomyélie.

Actuellement, l'hypothèse considérée par la plupart des auteurs comme seule plausible est celle primitivement adoptée par P. Marie dès le début de ses recherches et qui fait de l'acromégalie une sorte de dystrophie systématique dont la place en nosologie serait assez symétrique de celle du myxœdème et qui affecterait avec un organe encore inconnu de fonction trophique (corps pituitaire) des relations analogues à celles qui lient le myxœdème et la cachexie strumiprive à certaines lésions ou à l'ablation du corps thyroïde.

L'opinion première de P. Marie était donc plutôt en faveur d'un syndrome d'insuffisance comparable aux rapports du myxœdème avec le corps thyroïde. Néanmoins cet auteur ne s'est jamais attaché en somme d'une façon particulière à cette hypothèse, il a fait lui-même toutes les réserves nécessaires. Peu de temps après les premiers travaux de P. Marie les interprétations inverses furent apportées en particulier par un neurologiste italien Tamburini. Voici par exemple deux des conclusions de la communication de Tamburini au Congrès International de Neurologie de Bruxelles en 1897 : nous en respectons le texte qui a été vraisemblablement déformé par la traduction.

« 4° Le fait qu'on ne trouve jamais dans l'acromégalie l'atrophie de l'hypophyse et qu'on ne trouve jamais de phénomènes d'acromégalie dans les cas de tumeurs étérologues

(atipiques) de l'hypophyse démontrent que cette maladie n'est pas liée à l'abolition de la fonction de cet organe.

5° La présence constante de la tumeur de l'hypophyse dans l'acromégalie et dans le gigantisme, et la nature de la tumeur, hypertrophie ou adénome typique totale de l'organe avec conservation de ses éléments constitutifs parlent en faveur de l'hypothèse que l'acromégalie soit liée à l'hyperfonction du corps pituitaire.

Depuis ces premières divergences doctrinales les controverses se sont multipliées et autour de ce fait reconnu manifestement fondamental d'une lésion hypophysaire liée à l'acromégalie les auteurs se sont rangés en plusieurs camps : les uns, à la vérité peu nombreux, continuant à admettre que l'acromégalie était liée à une insuffisance hypophysaire ; d'autres admettant au contraire une hyperfonction de cet organe, les derniers enfin faisant appel à des théories plus éclectiques, admettant des troubles de diverses glandes endocrines, ou pensant même que l'acromégalie est un trouble général de la nutrition ne réagissant que secondairement sur ces organes sécréteurs.

Nous retrouverons leurs opinions au cours de ce chapitre d'étude critique. Il nous paraît que, pour pouvoir aborder ce dernier avec clarté, on doit préciser tout d'abord d'une façon minutieuse l'état de la glande hypophysaire dans le syndrome qui nous occupe. Nous ne dissimulons pas d'ailleurs la difficulté qu'il y aurait à apporter des conclusions fermes sur cette question pathogénique si complexe, car la solution paraît même chaque jour reculée davantage en présence de certains faits récents d'observation. Même s'il nous était permis d'apporter sur ces faits une opinion personnelle autorisée, notre réserve devrait être grande. Mais tel n'est même pas le cas. Nous nous bornerons simplement, après avoir présenté les opinions contradictoires en présence,

à indiquer quelles sont celles qui paraissent actuellement les plus vraisemblables, et surtout à rechercher quelles investigations nouvelles peuvent être utiles dans la question.

Les lésions de l'Hypophyse dans l'Agromégalie

Caractères macroscopiques. — La lésion prédominante de l'acromégalie, dans la presque totalité des cas est constituée par une tumeur de la glande hypophysaire. Les tumeurs de cet organe ne sont pas très rares. Sur 775 cas de tumeurs cérébrales Schuster (cité par Cestan) a relevé 61 cas de tumeurs de l'hypophyse. Il place celles-ci comme fréquence en troisième ligne après celles du lobe frontal et du cervelet. Un certain nombre de ces tumeurs ne donnent naissance à aucune déformation du squelette. Nous ne nous occuperons dans ce chapitre que des tumeurs de l'hypophyse qui s'accompagnent d'acromégalie.

Ces tumeurs se manifestent dans la grande majorité des cas par une augmentation de volume de la glande. Le poids de l'hypophyse, qui est de 0 gr. 60 pour Launois, se trouve largement dépassé. Le plus souvent elle présente un poids variant de 3 à 31 grammes.

Les dimensions de l'hypophyse hypertrophiée sont variables. Elles oscillent entre 2 cent. 2 à 11 cent. de longueur sur 1 cent. 6 à 7 cent. 5 de largeur d'après les statistiques de Launois et Roy.

La forme de l'hypophyse est le plus souvent conservée, sa consistance varie avec la structure histologique de la tumeur. Elle peut être molle et avoir la consistance fluide s'il s'agit d'un kyste qui occupe la plus grande partie de l'hypophyse. Le plus souvent elle est ferme et l'hypophyse donne lieu par son hypertrophie à un élargissement et une

altération notables de la selle turcique, en même temps qu'elle provoque divers troubles de compression.

La déformation de la selle turcique accompagne toujours les tumeurs de l'hypophyse. Il se produit une série de modifications dans la forme, les dimensions et l'architecture du sphénoïde qui ont été bien étudiés par Giordani. La selle turcique qui mesure habituellement 10-12 millimètres de diamètre transversal et 10-15 millimètres de diamètre antéro-postérieur présente dans le cas de tumeurs de l'hypophyse des dimensions variant de 15-30 millimètres pour le diamètre antéro-postérieur et de 21-40 millimètres pour le diamètre transversal. Les altérations portent surtout sur la partie postérieure de la selle turcique (lame quadrilatère et clinoïdes postérieures). La partie centrale du sphénoïde n'a plus l'aspect classique d'une selle, elle présente une nouvelle forme que Launois compare à celle d'un bénitier. Ces modifications de la selle turcique peuvent être perçues par la radiographie en même temps que l'épaississement des os du crâne et la dilatation des sinus et *Beclère* a montré tout le profit qu'on peut en tirer pour le diagnostic de l'acromégalie. *Schloffer* cité par *Proust* affirme qu'on peut déduire les dimensions et la forme de la tumeur d'après l'image radiographique de la selle turcique. Il décrit trois variétés d'accroissement de la selle turcique, la forme profonde, superficielle et la forme mixte. A chacune de ces trois formes correspondrait une évolution différente de la tumeur hypophysaire, évolution nasale, cérébrale ou mixte ; mais ces déductions sont trop théoriques et on doit se contenter dans la pratique de diagnostiquer une tumeur de l'hypophyse par la radiographie.

Parmi les troubles de compression les plus importants sont les troubles oculaires. La tumeur hypophysaire soulève la dure-mère et comprime la face inférieure du chiasma, d'où il résulte un rétrécissement temporal bilatéral du champ

visuel (hémianopsie bitemporale). Plus rarement on observe l'amblyopie et l'atrophie de la papille avec cécité d'un œil. On n'observe jamais parmi les troubles de compression, la stase papillaire et ce symptôme négatif différencie les tumeurs de l'hypophyse des autres tumeurs cérébrales.

Caractères histologiques. — Les tumeurs de l'hypophyse ont été réparties par les classiques dans des groupes variables (épithéliomas, kystes, adénomes, hypertrophie simple, sarcomes, angio-sarcomes, gliomes) et les proportions respectives qu'ils assignent à chacun d'eux sont également très diverses. La statistique de Parona citée par Launois, donne sur 100 tumeurs, 26 cas d'adénomes et 45 cas d'adéno-sarcomes ; nous pourrions donner des statistiques à peu près inverses de celles-ci. En somme le groupe des néoplasies de l'hypophyse est peut-être celui dans lequel règne la plus grande confusion, aussi bien dans la terminologie que dans les caractères histologiques utilisés pour la systématique : les recherches entreprises par le professeur Alezais de Marseille sur la classification et les caractères évolutifs des tumeurs de la glande hypophysaire montrent qu'une revision à peu près complète s'impose du moins pour certains groupes; les sarcomes, angio-sarcomes et gliomes constitueraient des raretés par rapport aux néoformations d'origine épithéliale ; et dans celles-ci la présence de toute une série de stades intermédiaires entre l'hypertrophie fonctionnelle simple et la néoplasie constituée, à développement autonome, rend particulièrement intéressante ici la question des états précancéreux. On conçoit que l'interprétation de ces faits soit délicate et appelle toujours des réserves. Mais la simple question de fréquence paraît dès maintenant d'après les nombreux cas groupés au laboratoire d'*Alezais*, devoir être résolue dans le sens de la rareté des tumeurs conjonctives

sarcomes). Aussi, tandis que pour *Paulesco* la plupart des cas publiés représentaient des sarcomes la proportion des tumeurs conjonctives n'atteindrait pas en réalité les 1/5 ou 1/10 des cas.

En résumé, la lésion rencontrée le plus habituellement dans l'hypophyse des acromégaliques est une tumeur limitée, offrant à certains points des dispositions glandulaires d'apparence normale, en d'autres des structures alvéolaires. Ces éléments sont représentés tantôt par des cellules spécialisées, de type analogue à celles de l'hypophyse normale (éosinophiles, chromophiles, basophiles), tantôt par des éléments d'aspect embryonnaire, dont le groupement et les caractères cytologiques sont variables. Ces derniers affectent parfois des analogies avec les éléments de type chromophobe de l'hypophyse normale ; mais d'autres fois ils ne sont pourvus d'aucun caractère établissant, d'une façon sûre, leurs affinités hypophysaires. Néanmoins l'étude répétée des stades de transition sur un nombre assez considérable de pièces montre bien que de tels éléments résultent bien de la prolifération des éléments adultes (chromophiles, éosinophiles, basophiles du lobe glandulaire.) Ainsi, malgré le mode de groupement périvasculaire des éléments cellulaires, qui simulent à s'y méprendre la disposition des angio-sarcomes et périthéliomes, l'erreur ne saurait être commise après un examen attentif de tous les stades de transition.

Il ne s'agit pas ici de néoplasies indépendantes des cordons glandulaires. On se trouve en présence d'éléments cellulaires perdant progressivement, non seulement l'ordonnance glandulaire, mais encore les caractères cytologiques de la signalétique sécrétoire de l'hypophyse. Néanmoins, les cellules demeurent des éléments de la lignée hypophysaire, et possèdent des caractères évolutifs propres. D'ailleurs ces stades se succèdent moins rapidement qu'on

pourrait le penser ; et il s'agit d'un processus anatomo-pathologique remarquablement long.

Lœwenstein (1), qui a fait l'étude histologique d'un cas d'adénome hypophysaire, pense qu'il provient des cellules principales ou chromophiles qui ne se sont pas transformées en cellules chromophiles dans le cours du développement. Cette conclusion est assez hypothétique, malgré qu'elle s'appuie sur un fait d'observation incontestable, savoir : la disparition progressive des chromophiles dans l'hypophyse acromégalique Il suffirait d'ailleurs de remarquer que les cellules, dites chromophobes de l'hypophyse normale sont des éléments cellulaires de repos ou de régénération, succédant eux-mêmes aux stades spécialisés tels que le stade chromophile.

Nous ne nous arrêterons pas à l'hypothèse émise par Massalango et d'après laquelle la lésion de l'hypophyse acromégalique représenterait la simple persistance d'un tissu fœtal destiné à disparaître. Cette hypothèse est en contradiction avec tous les faits histologiques, car l'hypophyse conserve jusque chez le vieillard sa structure générale et son fonctionnement.

En résumé, de l'ensemble actuellement assez considérable d'examens histologiques portant sur les hypophyses d'acromégaliques, se dégagerait, d'après les anatomo-pathologistes qui ont pu les comparer, une impression nettement favorable à l'idée d'une hypersécrétion, d'un hyperhypophysisme causal ou initial.

Mais il convient maintenant de tenir compte des cas également nombreux où ces hypophyses offrent des aspects dégénératifs surtout kystiques ou des zones de prolifération

(1) Lowenstein. Die Entwickelung der Hypophysis adenome. Virch. Arch., 1907.

maligne atypique. Ces dernières tendances évolutives ne sont pas spéciales à l'hypophyse ; et dans les tumeurs des diverses glandes vasculaires sanguines, on trouve des stades analogues dans lesquels l'état sécrétoire fonctionnel se restreint progressivement et où passent au premier plan des caractères cytologiques, purement morphologiques, exprimant la simple néoformation des tissus.

A ces stades avancés il existe assurément une hypergenèse, même plus prononcée, mais il ne saurait y avoir un hyperhypophysisme fonctionnel.

A plus forte raison on conçoit que ce dernier fasse également défaut, lorsqu'à un stade variable se produisent des troubles locaux de nutrition (nécrose, dégénérescence kystique ou pseudo-kystique).

Etude critique du role de l'Hypophyse

Le chapitre précédent nous a montré quels étaient les caractères les plus habituels des lésions de l'hypophyse acromégalique. La relation paraît donc manifeste entre ces lésions et l'apparition du syndrome et nous croyons inutile à ce sujet d'utiliser, comme on l'a fait pendant longtemps, le résultat des statistiques ; en effet, beaucoup des cas ainsi classés comportent un examen assez rudimentaire des lésions hypophysaires qui ne permettrait pas de les utiliser aujourd'hui, depuis que la physio-pathologie des altérations glandulaires dans l'acromégalie est devenue comme on l'a indiqué précédemment un problème d'ordre cytologique. Nous nous contenterons donc de mentionner la statistique de Woods Hutchinson (1) qui, dans 48 cas d'acromégalie, a

(1) Woods-Hutchinson. — New-York Med. Journal, 21 juil. 1900.

constaté 44 fois l'hypertrophie hypophysaire avec agrandissement de la selle turcique ; celle de Modena (1) portant sur 70 cas sur lesquels 65 fois il constata l'hypertrophie de la pituitaire. Nous indiquerons, d'autre part, que l'on trouvera plus loin toute une série de cas de tumeurs hypophysaires non accompagnées d'acromégalie. Dans la discussion pathogénique sur les rapports de la lésion hypophysaire avec le syndrome deux opinions se présentent : la première admet une insuffisance fonctionnelle et anatomique de la glande pituitaire ; la seconde propose, au contraire, de rattacher l'acromégalie à une exagération des phénomènes sécrétoires accompagnée ou non de troubles qualitatifs de cette sécrétion.

1° *Théorie de l'insuffisance pituitaire considérée comme facteur de l'acromégalie.* — Antérieurement aux notions récentes apportées sur les caractères cytologiques des néoplasies du système endocrine, la plupart des auteurs considéraient volontiers l'existence d'une tumeur de l'hypophyse comme un élément d'insuffisance fonctionnelle, et d'ailleurs, ceux qui ne partageaient pas cette opinion n'apportaient pas, d'autre part, des arguments histologiques suffisants. Admettons un instant, suivant ces conceptions anciennes, que les tumeurs de l'hypophyse réalisent dans leur généralité un processus destructeur au même titre que les scléroses avancées, les gommes de la syphilis, les échinocoques ou la tuberculose, et demandons-nous, si elles entraînent nécessairement l'apparition du syndrome acromégalique ; on sera assez surpris avec *Caussade* et *Laubry* (2) de constater le

(1) Modena. — L'acromégalie. Riv. Sper. di Frenatria, 1903.

(2) Caussade et Laubry. — Sarcome de la glande pituitaire sans acromégalie. Archives de Médecine expérimentale 1909, n° 2.

nombre considérable de ces tumeurs non accompagnées d'acromégalie. Toutefois, contrairement à l'opinion des auteurs précédents, ces constatations négatives, malgré leur nombre déjà considérable, ne sont pas aussi opposées qu'on pourrait le croire à la notion d'un hyperhypophysisme acromégalien. Voici, groupés en deux séries de faits, suivant qu'il s'agit d'adultes, ou au contraire d'enfants ou d'adolescents, toute une série de cas, montrant bien que la simple existence d'une tumeur, c'est-à-dire d'une lésion dans le globe glandulaire de l'hypophyse, ne saurait comporter nécessairement l'apparition de troubles du squelette :

Chez l'Adulte et le Vieillard

1. *Cas de Calderara (Antonio).* — Mixedema da atrofia della tiroïde con ipertrofia della ipofisi. Giornale della R Accademia di Medicina di Torino. Juillet-août 1907.

Concerne un homme de 44 ans, mesurant 1m25 de haut environ. Myxœdème. Corps thyroïde atrophié, dur et de consistance calcaire. Hypophyse double du volume normal. Il y avait des cellules chromophobes mais aussi de nombreuses cellules chromophiles, rondes et polygonales, volumineuses ; cellules cyanophiles de Benda.

2. *Cas de Ponfick.* — 1899, Zeitschrift für klinische Medicin

Il s'agit de la première observation, la seconde n'est traitée qu'au point de vue anatomo-pathologique.

Homme de 47 ans. Pas d'acromégalie. Myxœdème, atrophie de la glande thyroïde. Hypophyse détruite en grande partie ; il ne persiste que le segment inférieur atrophié. L'auteur conclut que le corps thyroïde et l'hypophyse n'existaient plus au point de vue fonctionnel.

3. *Boyce et Beadles* (Cecil). — Journal of Pathology and Bacteriology. A further contribution to the study of the Pathology of the hypophysis cerebri 1892.

Femme de 42 ans, avec myxœdème et troubles mentaux (démence). Pas d'acromégalie. Mort à 49 ans, hypertrophie du corp pituitaire, atrophie du corps thyroïde.

Les auteurs signalent, en outre, sur un grand nombre de tumeurs hypophysaires dont 8 cas personnels parmi lesquels 6 provenaient de 3.000 autopsies d'aliénés, une seule observation où il y avait acromégalie (tumeur destructive). Cette observation (sujet de 40 ans) est la seule citée par MM. Launois et Roy dans leur mémoire.

4. *Nazari.* — Policlinico (1906).

Le premier cas du mémoire concerne un homme de 43 ans, mort avec des signes de méningite à la base du cerveau. Pas d'acromégalie. Hypophyse kystique (long. 3 cent. larg. 1 cent. 6). La partie postéro-latérale gauche est ossifiée.

5. *Boyce et Beadles.* — Journal of Pathology and Bacteriology, 1892.

Le premier cas concerne une femme de 42 ans myxœdémateuse. Pas d'acromégalie. Atrophie du corps thyroïde Hypophyse hypertrophiée entièrement aux dépens du lobe antérieur.

6. *Boyce et Beadles,* 1893. — Deuxième mémoire.

Femme de 35 ans. sans acromégalie. Tumeur hypophysaire s'étendant en arrière, comprimant le pont de Varole. Une des parois était ossifiée.

7. *Boyce et Beadles.*

Homme de 26 ans. Tumeur interpédonculaire occupant la selle turcique. Pas d'acromégalie.

8. *Boyce et Beadles.*

Simple hypertrophie du lobe antérieur très vasculaire Pas de signe d'acromégalie.

9. *Minelli.* — Gaz. med. ital. 1902.

Adénome hypophysaire chez une vieille femme.

10. *Carbone.* — Gaz. med. ital. 1902.

Adénome hypophysaire chez un homme de 60 ans.

11. *Agostini.* — Rivista di pathologia nervosa e mentale. 1899.

Sarcome hypophysaire chez un homme de 56 ans. Destruction complète de la glande.

12. *Kollarits.* — Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.

Deux cas vus par le professeur Jendrassik.

13. *A. Vigouroux et Laignel-Lavastine.*

Epithélioma primitif du lobe antérieur du corps thyroïde chez un homme de 46 ans. Bull. soc. anat., 1902 et Rev. neurologique, 1901.

14. *Sainton et Rathery.* — Bull. Soc. Méd. Hôp. 1908.

Epithélioma de l'hypophyse chez une femme de 32 ans, atteinte de myxœdème avec atrophie généralisée des glandes vasculaires sanguines sauf du thymus qui est hypertrophié.

15. *Howard and Southard*

Gliome chez un homme de 48 ans. American Journal of the med. sc., oct. 1904.

16. *Cestan et Halberstadt.* — Revue neurologique, 1903.

Homme de 60 ans, ayant présenté surtout des troubles mentaux, mort avec agitation. Adénome de la glande hypophysaire avec prolongement dans la cavité crânienne, en arrière du chiasma des nerfs optiques au niveau du tuber cinéreum, repoussant le plancher du ventricule moyen, écartant sur les côtés les C. O. Avec les mêmes lésions (cas du géant K., rapporté par MM. Launois et Roy. Iconographie de la Salpétrière, 1903 et Etudes biologiques sur les géants), on constate l'acromégalie.

16. *Homenn.* — Ein Fall von Sarcom der Hypophysis Cerebri. Einska Lakaresalls Kapets Handlingen. B. XXV.

Sarcome de l'hypophyse, pas d'acromégalie

17. *Waddell.* — Angiome de l'hypophyse. Lancet 1893

Pas d'acromégalie.

18. *Lucien et Parisot.*

Sarcome fuso cellulaire de l'hypophyse : coma sans acromégalie.

19. *Lucien et Parisot*

Tumeur épithéliale du corps pituitaire : phénomènes de compression cérébrale. Pas d'acromégalie. La destruction de la glande était presque complète.

A cette liste, il conviendrait d'ajouter plusieurs des cas de tumeurs hypophysaires qui ont fait récemment l'objet des belles études de Giovanni Cagnetto au laboratoire de Bonome à Padoue. Plusieurs de ces cas, dont nous n'avons pu dépouiller assez à temps les observations n'avaient entraîné aucun signe d'acromégalie.

Chez l'Enfant et l'Adolescent

1. *Pechkranz.* — Neurol. Centralblatt, mars 1899

2. *Comte.* — Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps pituitaire. Thèse de Lausanne 1898.

Enfant atteint de myxœdème. Pas d'hyperplasie osseuse. Transformation graisseuse de la glande thyroïde. Hypertrophie de la glande pituitaire double de son volume normal.

3. *Babinski.* — Rev. neurologique, 1900

Jeune fille de 17 ans. Arrêt de développement des organes génitaux. Signe de tumeur cérébrale, céphalée, affaiblissement de la vue, œdème de la papille. Adiposité généralisée. Tumeur hypophysaire volumineuse. Epithélioma avec dégénérescence myxœdémateuse du stroma conjonctif.

4. *Schönemann.* — Hypophysis und Thyroïdea. Virchow's Arch. 1892.

Jeune homme, opéré à 19 ans du goître par Kocher et qui succomba à 25 ans à une cachexie strumiprive sans aucune hyperplasie osseuse apparente. Hypertrophie hypophysaire avec augmentation des cellules chromophiles.

5. *Nazari.* — Contribution à l'étude anatomique des kystes de l'hypophyse. Policlinico, 1907. N° 2, 9 janvier.

Homme de 20 ans. Croissance normale jusqu'à 17 ans. Arrêt de développement, taille $1^{m}25$. Crises épileptiques Hypophyse Kyste du volume d'une grosse noix comprimant le lobe olfactif et le lobe temporal. Le liquide du kyste est riche en cholestérine. Persistance du thymus avec sa structure normale. Thyroïde et caps. surr. saines. Testicules petits, infantiles.

6. *Boyce et Beadles.* — Journal of Pathology and Bacteriology, oct. 1892.

Fillette de 9 ans. Arrêt de développement à 12 mois. Crises convulsives. Corps thyroïde et thymus absents. Hypertrophie de l'hypophyse.

7. *Boyce et Beadles.* — Journal of Pathology and Bacteriology, février 1893. A further contribution to the study of the hypophysis cerebri.

Fillette de 16 ans, sans hypertrophie osseuse. Corps thyroïde sain. Hypophyse énorme, elle pèse 324 grammes.

L'ensemble des faits groupés dans les deux tableaux précédents, montre bien, conformément aux conclusions de *Caussade* et *Laubry*, *Parisot* (1), *Cagnetto* (2), que l'existence d'une tumeur du corps pituitaire n'est pas suffisante pour entraîner les symptômes de l'acromégalie. Remarquons à ce propos, avec *Parisot*, que même dans les cas de lésions destructives du lobe glandulaire de l'hypophyse, on ne pourrait conclure avec certitude à l'absence de produits de sécrétion hypophysaires dans la circulation sanguine. On connaît, en effet, depuis quelques années, l'existence d'amas glandulaires de type hypophysaire réalisant de véritables glandules accessoires et qui sont situées à la voûte du pharynx et dans l'épaisseur du sphénoïde au voisinage de la selle turcique

(1) Parisot. — Le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie de l'acromégalie. Revue neurologique, 1910.

(2) Cagnetto. — Contribution à l'étude de l'acromégalie, notamment au point de vue des rapports avec les tumeurs de l'hypophyse. Virchow's archiv, 1904.

— Hypophyse et Acromégalie. Arch. per la science méd., 1907.

[*Civalleri* (1). *Erdheim* (2), *Nicolo Pende* (3), *Harugiro Harai* (3).] Mais en dehors des tumeurs épithéliales primitives de l'hypophyse, qui prêtent toujours à discussion, car elles réalisent, en effet, presque toutes à un stade variable, un syndrome d'hypersécrétion, il existe des lésions nettement destructives de l'hypophyse qui n'ont point modifié le squelette: tels sont parmi les épithéliomas secondaires les cas de *Thoinot et Delamare* (5), cancer du sein avec métastase hypophysaire ; de *Shussler*, cancer de l'estomac avec métastase hypophysaire.

De même un lipome, cas de *Frœlich* (6) ; un angiome, cas de *Vadel*, des kystes à échinocoques, cas de *Sœmering-Guinard*, des gommes syphilitiques cas de *Weigert*, *Barbacci* (7), *Sokoloff* (8), des tuberculomes hypophysaires, cas de *Bech*, *Wagner*, *Lucien* et *Parisot* (9).

On se trouve donc en présence ici de toute une série de

---

(1) Civalleri. — L'hypophyse pharyngienne chez l'homme. Marseille, 1908.

(2) Erdheim. — Zentralbl. f. allg. Patho. Marz 1906. Die Rachendachhypophyse.

(3) Nicolo Pende. — L'ipofisi faringea, la sua struttura et la sua importanza in patologia. Riforma medic., 1910.

(4) Harugiro Harai. — Der canalis craniopharygen Erganzungsheft, 1907.

(5) Thoinot et Delamare. — Cancer du sein et métastase hypophysaire. Soc. Méd. des Hôp., 27 nov. 1903.

(6) Frœlich. — Tumeurs du corps pituitaire sans acromégalie. Wien Klin. Rundschau, 1901, 3 nov. et 1er déc.

(7) Otto Barbacci. — Gumma hypophysis cerebri. Contributo allo studio de tumori primitivi del corpo pituitario. Travail de l'Institut anatomo-pathologique à Florence.

(8) Sokoloff.— Ein fall. von gummi der hypophysis. Virch arch., 1906.

(9) Lucien et Parisot. — Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré. Revue neurologique, 15 août 1909.

cas, dans lesquels la destruction de l'hypophyse, par des lésions brusques ou progressives, partielles ou massives, ne s'est pas accompagnée de troubles de squelette. D'autre part, les cas bien étudiés d'atrophie de l'hypophyse, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant ou l'adolescent (aplasie ou hypoplasie congénitale), ne coïncident pas non plus avec l'acromégalie. Le très intéressant travail de *Cagnetto* (1), qui repose sur une série d'observations soigneusement étudiées, ne montre rien dans cet ordre d'idées. De l'ensemble de toutes ces observations diverses on peut conclure qu'il serait téméraire de rapporter à une déficience de la fonction sécrétoire de l'hypophyse, le développement du syndrome qui nous occupe, et « ceci justifie, comme le dit encore M. le professeur *Grasset* (2), les réserves émises en somme par M. Pierre Marie à propos de la pathogénie du syndrome qu'il a décrit ». A l'appui de notre opinion, dans un ordre d'idées inverse, nous aurions pu invoquer encore à la suite de Parisot les cas d'acromégalie dans lesquels l'hypophyse ne présente que de légères altérations. Tels sont, par exemple, les cas de *Klippel* (3), où il n'existait que des lésions scléreuses de l'hypophyse, ceux de *Huchard* et *Launois* (4), de *Vidal*, *Roy* et *Froin* (5), dans lesquels les lésions étaient surtout caractérisées par une sclérose du tissu conjonctif et

---

(1) Cagnetto. — Observations anatomo-pathologiques sur l'atrophie de l'hypophyse. Travail du laboratoire de Bonome, Padoue, 1905.

(2) Grasset. — Traité de physiopathologie clinique, loc. cit., p. 621, Masson, 1910.

(3) Klippel et Vigouroux. — Presse médicale, 1903.

(4) Huchard et Launois. — Gigantisme acromégalique. Bul. Soc. méd. des Hôpitaux, 1903.

(5) Vidal, Roy, Froin. — Un cas d'acromégalie sans hypertrophie pituitaire avec formation kystique dans la glande. Revue de médecine, 10 avril 1906.

un kyste dans la dernière observation. Il est donc ici encore impossible d'admettre que des lésions aussi peu marquées puissent correspondre à un véritable syndrome d'insuffisance glandulaire complète.

Enfin, on peut remarquer que dans les infections, les intoxications rapides ou lentes qui altèrent souvent d'une façon profonde la structure de l'hypophyse, on n'a jamais observé de symptôme de la série acromégalique ; on ne trouve rien à ce point de vue dans nombreux cas étudiés par *Thaon* (1), *Delille* (2), *Bindo de Vecchi* et *Bolognesi* (3). Au contraire, l'exemple des capsules surrénales est assez suggestif, on sait que certains symptômes addisonniens résultant habituellement de la lésion surrénale chronique, du paraganglion ou du cortex, peuvent être réalisés à la suite de lésions d'insuffisance aiguë (hémorragie, nécrose).

Données de la physiologie expérimentale.

Pendant longtemps, les recherches sur l'ablation expérimentale de la glande hypophysaire n'apportèrent qu'une faible contribution à la physio-pathologie de l'hypophyse et de l'acromégalie. Actuellement, toute une série de résultats ont déjà été acquis, nous allons pouvoir les utiliser.

(1) Thaon. — L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies. Thèse de Paris, 1907.

(2) Delille. — L'hypophyse et la médication hypophysaire. Thèse de Paris, 1909.

(3) Bindo de Vecchi et Bolognesi. — L'hypophyse dans la tuberculose. Bulletin de la Soc. médico-chirurgicale de Bologne, 1905.

Dastre (1), *Gley* (2), *Horsley* (3) qui pratiquèrent les premières hypophysectomies ne purent conserver leurs animaux qui mouraient le plus souvent pendant l'opération ou peu après. Ultérieurement *Marinesco* (4) essaya de perfectionner la technique, mais ne réussit pas à obtenir des services appréciables. *Vassale et Sacchi* (5) comparant les résultats des hypophysectomies totale et partielle virent bien que la survie de l'animal n'était possible que dans la seconde. Après eux, *Caselli* (6), *Della Vedova* (7) vérifièrent à nouveau l'évolution mortelle dans les cas d'hypophysectomie totale. Ils décrivirent un syndrome assez constant, caractérisé par la glycosurie, l'abattement profond, des phénomènes paralytiques. *Paulesco* (8) dans ses expériences n'a pas pu réaliser de survie de plus de 24 heures après l'ablation totale ; de même *Thaon* a vu survenir la mort au deuxième

---

(1) Dastre. — Société de Biologie, 1889 et 1892.

(2) Gley. — Société de Biologie, 12 décembre 1891. Archiv. physiol. janvier 1892.

(3) Horsley. — On the technic of operation on the central nervous system. British medical Journal, 25 août 1906.

(4) Marinesco. — De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. Société de biologie, 11 juin 1892.

(5) Vassale et Sacchi. — Sulla distruzione della Glandola pituitaria. Revista spé. di Frenatria, 1892.

(6) Caselli (A). — Studi anatomici e sperimentale sulla fisiopatologia della ghiandolo pituitaria. 1900. — Ipofisi et glicosuria. Rivista di Frenatria, février 1900.

(7) Vedova (Della). — Au sujet de la question de l'Hypophyse. Bull. della Acad. di Méd , 31 janvier 1904.

(8) Paulesco. — L'extirpation de l'Hypophyse. Revista stinteler medicale. Bucarest 1906.

Recherches sur la physiologie de l'Hypophyse. Journal de Médecine interne, 1907.

ou troisième jour. *Pirrone* (1) pratique des hypophysectomies partielles, des hypophysectomies totales, et conclut que les phénomènes mortels consécutifs à l'hypophysectomie totale ne résultent pas d'un trouble nerveux ou d'un traumatisme du voisinage. En effet, pratiquant des excitations au voisinage de la lésion hypophysaire sans toucher à la glande, il n'observe dans ces conditions que des troubles cardiovasculaires et des modifications de la température. *Narboute* (2) conclut également que l'extirpation complète est régulièrement mortelle chez les animaux jeunes ; mais, par contre, ne l'est peut-être pas toujours chez les adultes. Tous les auteurs que nous venons de citer s'accordent donc sur la gravité de l'hypophysectomie totale *(Livon)* ; par contre, il en est pour lesquels l'hypophyse ne serait pas absolument indispensable à la vie ; tels sont : *Friedman* et *Maas* (3), *Lomonaco* et *Van Rynberck* (4), *Gaglio* (5), *Fichera* (6) et tout récemment *Gemelli* (7). En fait, la plupart des expériences de ces derniers auteurs ne paraissent pas démontrer avec certitude qu'ils aient enlevé toute la glande. En outre certains ont opéré sur des animaux possédant une hypophyse d'un volume trop restreint : poussins (*Fichera*) ; grenouilles

---

(1) Pirrone — Contributo alla studio della funzione dell'ipofisi. Riforma médica, 1903.

(2) Narboute. — L'hypophyse cérébrale et sa signification pour l'organisme (St-Pétersbourg 1903. Analysé *in* Revue neurologique, 1904.)

(3) Friedman et Maas. — Ueber extirpation der Hypophysis cerebri. Berliner Klin. Voch., 1900.

(4) Lomonaco et Van Rymberck. — Ricerche sulla funzione dell' ipofisi. Riv. di neuropatol. e frenatria, 1901.

(5) Gaglio. — Recherches sur la fonction de l'Hypophyse du cerveau chez les grenouilles. Arch. ital. de Biologie, 1902.

(6) Fichera. — Sulla destruzione dell'ipofisi. Ricerche sperimentali. Lo sperimentale, 1905.

(*Gemelli*) ; il eût été certainement plus intéressant d'aboutir à leurs conclusions d'après une expérimentation sur des animaux de grande taille.

Au contraire l'hypophysectomie partielle exécutée avec une technique réglée n'entraîne pas la mort des animaux et permet d'étudier les troubles consécutifs avec plus de facilité. Voici à ce sujet les conclusions de *Paulesco*.

L'hypophysectomie totale produit la mort de l'animal, tandis que l'hypophysectomie partielle est compatible avec une vie indéfinie si la substance corticale du lobe épithélial persiste, au moins en partie. L'ablation complète de celle ci amène rapidement la mort. L'ablation du lobe nerveux de l'hypophyse est compatible avec la survie indéfinie de l'animal et ne produit aucun trouble appréciable. Il en résulte que l'hypophyse est un organe indispensable à la vie et que son absence est rapidement mortelle. La couche corticale du lobe épithélial est la partie la plus importante de l'hypophyse au point de vue fonctionnel.

Telles sont les conclusions auxquelles arrive la physiologie touchant la possibilité et les résultats intéressants des seules hypophysectomies partielles. Cette dernière notion est d'une extrême importance, car elle légitime les interventions chirurgicales qui ont été tentées durant ces dernières années sur les tumeurs hypophysaires des acromégaliques. Mais au point de vue qui nous occupe ici, nous pouvons laisser de côté cette question de gravité respective des deux interventions ; il se peut d'ailleurs qu'avec les progrès de la technique les physiologistes arrivent à réaliser des hypophysectomies totales non mortelles. Le point qu'il importe ici de souligner est l'absence complète de tout symptôme acromégaliforme à la suite de ces interventions. A ce point de vue une observation peut-être des plus nettes est celle de *M. Livon* qui a réussi, après une hypophysectomie totale, à garder un chien adulte en vie pendant huit mois. L'animal présenta à la suite de l'intervention une adipose généralisée

ne paraissant pas spécialement douloureuse ; en même temps chute de poils, escarres, hypothermie. Ces résultats, qu'on retrouve avec une netteté variable dans les conclusions de plusieurs expérimentateurs, peuvent servir à l'étude des adiposes hypophysaires, et sont bien distincts de l'acromégalie. Si même certaines des expériences récentes de *Gémelli* sur le chat montrant l'intégrité de l'état général et l'absence de toute déformation osseuse, après hypophysectomie totale, viennent à être confirmées, la thèse développée ici s'en trouvera d'autant mieux démontrée.

Il convient aussi de tenir compte de la récente application à l'hypophyse des sérums cytolytiques ; la question du sérum hypophyso-toxique a fait déjà l'objet de plusieurs recherches expérimentales. Mais *Masay* (1) est le seul à avoir pu constater chez les animaux (chien), à la suite des injections de ce sérum, certaines déformations du squelette. D'autres auteurs, *Parhon* et *Goldstein* (2), *Parisot* n'ont observé aucun trouble acromégaliforme.

POUR TOUTES CES RAISONS, IL CONVIENT DE REJETER L'HYPOTHÈSE D'UNE INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE CONSIDÉRÉE COMME FACTEUR DE L'ACROMÉGALIE.

Rapports génétiques de l'acromégalie avec l'hypersécrétion hypophysaire.

Nous dirons immédiatement que les faits expérimentaux sont à peu près nuls en ce qui concerne l'hyperhypophysisme, la physiologie expérimentale n'ayant réussi à provoquer

(1) Masay. — L'hypophyse, étude de physiologie pathologique. Thèse de Bruxelles, 1908.

(2) Parhon et Goldstein. — *In* Les sécrétions internes. Paris, Maloine, 1909.

jusqu'ici que des hypertrophies secondaires. Il convient donc de s'adresser exclusivement à la clinique et à l'anatomie pathologique.

Faits cliniques : 1° L'opothérapie hypophysaire a paru aggraver certaines acromégalies (*Renon* et *Delille*) (1).

2° Les extirpations partielles entreprises sur l'hypophyse acromégalique par les chirurgiens de Vienne ont été suivies d'une amélioration de l'état général et d'une régression plus ou moins marquée des hypertrophies osseuses [(*Exner* (2), *Hochenegg* (3), *Lecène* (4)].

Notions anatomo-pathologiques. — La majorité des hypophyses d'acromégaliques offrent en certains points ou en certains stades des caractères d'hypersécrétion représentés par certaines dispositions vasculaires, par les caractères cytologiques des éléments isolés, par l'abondance, le mode de répartition et la genèse du produit d'excrétion (substance colloïde), mais ces importantes notions ne s'appliquent qu'avant la période de dégénération ou d'évolution maligne. A ce point de vue les deux cas rapportés par *Lewis* (1) sont particulièrement dignes d'intérêt. Il s'agit, en effet, de sujets acromégaliques morts brusquement par embolie pulmonaire en pleine évolution ; les hypophyses ont montré des phéno-

---

(1) Renon et Delille. — Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris. 19 juin 1903.

(2) Exner. — Soc. imp. Wien. 15 janv. 1909, Wien Klin. Woch. 1909.

(3) Hochenegg. — Acromégalie guérie par ablation de l'hypophyse. Therapie der Gegenwart, mai 1908 et Acromégalie et Hypophyse. Arch. für klin. chir. 1908.

(4) Lecène. — Intervention chirurgicale sur l'Hypophyse dans un cas d'acromégalie. Presse Méd. 23 oct. 1909.

(1) Lewis. — Hyperplasie des cellules chromophiles de l'hypophyse comme cause de l'acromégalie. Bulletin ot the John Hopkins Hosp., mai 1905.

mènes d'hyperplasie surtout marqués pour les chromophiles. De même la malade étudiée par *René Marie* et *Presbéanu* (1) et qui mourut brusquement par fracture du crâne présentait dans son hypophyse des caractères très marqués d'hyperplasie cellulaire surtout marqués pour les éosinophiles et les sidérophiles.

L'ensemble de ces faits que nous avons énumérés rapidement parce qu'il est inutile d'en développer l'importance est nettement favorable à la notion d'un hyperhypophysisme initial.

Néanmoins, certains auteurs pensent que cette hypertrophie fonctionnelle aurait une origine et une signification bien différentes. C'est ainsi que *Strümpell* (2), *Vassale* (3), admettent que notre hypertrophie glandulaire est secondaire à l'acromégalie elle-même ; l'altération des échanges nutritifs avec ostéo-genèse exagérée entraînerait l'hypergenèse hypophysaire. Cette interprétation a surtout été appuyée par *Guerrini* (4) sur les résultats de l'expérimentation. Cet auteur, après ligature de l'intestin, du cholédoque, après injections de toxine diphtérique de sérum d'anguille, de chlorhydrate de pilocarpine, d'extrait thyroïdien, observe toujours, dès le début de ces états d'intoxication, une hypertrophie fonctionnelle et anatomique de la glande. Il pense que l'acromégalie est due à une auto-intoxication qui se manifeste en particulier par la glycosurie et entraîne secondairement

---

(1) Presbéanu et René Marie. — De l'hypophyse dans l'acromégalie, Thèse Paris, 1909.

(2) Strümpell. — In Deutsche Zeitschrift. f. Nervenh. Heft 1897.

(3) Vassale. — L'hypophyse dans le myxœdème et dans l'acromégalie. Rivista Sper. di Frenatria, août 1902.

(4) Guerrini. — Die una ipertrof. second. sperim. del ipofisi. Rivista di patologia nerv. et ment., nov. 1904.

l'hyperplasie du lobe glandulaire. En fait, on peut objecter immédiatement à cette hypothèse que ces intoxications expérimentales ou spontanées qu'il invoque ne sont jamais accompagnées de troubles acromégaliques vrais.

D'autre part, *Guerrini* ne tient pas peut-être suffisamment compte dans ses conclusions du fait que l'hypertrophie de l'hypophyse acromégalique est décélable à la radiographie, alors que les déformations osseuses sont peu marquées. Ici, par conséquent, l'hypertrophie glandulaire précède l'imprégnation humorale et les modifications consécutives des divers appareils.

Qu'il nous suffise maintenant de préciser ce que nous avons indiqué au début, à savoir que les essais expérimentaux d'hyperhypophysisme n'ont apporté aucun argument jusqu'ici en faveur de l'idée que nous développons. Plusieurs auteurs, en effet, ont tenté des injections prolongées d'extrait hypophysaire à des animaux en voie de croissance, *Caselli* (1) a vu qu'elles ne la modifiaient guère, sauf dans quelques cas où elle paraissait retardée.

Plus récemment, *Cerletti* (2) a observé chez les animaux soumis aux injections un certain retard dans le poids et dans la taille, avec gonflement des épiphyses. Si on augmente les doses on réalise simplement des phénomèmes d'intoxication et de cachexie.

Enfin, l'étude des échanges nutritifs dans l'acromégalie, tend également à confirmer l'hyper-fonctionnement hypo-

---

(1) Caselli. — Studi anatomici e sperimentale sulla fisiopatologia della ghiandale pituitaria, 1900. — Ipofisi et glycosuria, Rivista di frénatria, 1900.

(2) Cerletti. — Effetti delli iniezioni del succo d'ipofisi sull'acrescimento somatico. Rendi Conti della R. Acad. dei Lincei.

physaire, *Tansk et Vas*, *Morazewski* (1), *Parhon* (2) ont étudié les modifications chimiques des urines chez les acromégaliques et ont noté la rétention du phosphore et des sels de chaux. A la suite de l'ingestion des tablettes de l'extrait hypophysaire, *Parhon* a observé une augmentation de la quantité de phosphates et de sels de chaux comme dans l'organisme de l'acromégalique. Il en conclut à une exagération fonctionnelle de l'hypophyse dans l'acromégalie.

Faisons maintenant une remarque, au sujet d'une assertion de *Parisot*, relative à la signification des formations adénomateuses dans les hypophyses acromégaliques. Cet auteur, loin d'admettre un rapport entre l'adénome et l'hyperfonctionnement glandulaire, pense qu'il s'agit là d'une lésion propre à un organe en voie de sclérose ou d'atrophie, et déclare qu'il ne saurait être l'expression d'une activité glandulaire accrue. Nons pensons que cette opinion appelle beaucoup de réserves, l'étude systématique des néoplasies hypophysaires tendant à montrer au contraire l'importance des formes de transition, ainsi que la présence d'éléments sécréteurs dans les néoplasies très avancées. Au surplus, ces divergences tiennent peut-être en grande partie aux notions diverses que les auteurs possèdent sur le cadre et la définition générale des adénomes.

Les conclusions de ce long chapitre de discussion sont ainsi, contrairement à celles des certains auteurs tels que *Parisot*, assez nettement favorables à l'idée d'une hyperactivité hypophysaire initiale. Mais il serait évidemment peu scientifique de vouloir borner à ce lien pathogénique la ques-

(1) Morazewski. — Phénomènes métaboliques dans l'acromégalie. Zeitschrift fur Kliniche Médecin., 1901.

(2) Parhon. — Schimburile nutritive in acromegalie, Bucarest, 1903. — Contribution à l'étude de l'acromégalie. Spitalul, 1903.

tion évidemment complexe à laquelle nous avons consacré cette revue. Il est bien probable qu'au fur et à mesure des nouvelles observations anatomo-cliniques le cadre de ces conclusions sera élargi. Dès maintenant certains faits autorisent à penser que le rôle de l'hypophyse, pour si habituel et prépondérant qu'il soit, ne serait pas d'autre part exclusif, et que la lésion hypophysaire considérée volontiers comme primitive, est susceptible de grouper corrélativement autour d'elle d'autres altérations endocrines, d'une importance non douteuse au point de vue physio-pathologique. Il existe, en effet, des observations récentes d'acromégalie paraissant de type pluri-glandulaire, tant par la dissociation clinique des symptômes, que par l'histo-pathologie des glandes endocrines. Ainsi *Claude* (1) a étudié un acromégale qui présentait des signes de goître exophtalmique avec augmentation de volume du corps thyroïde. Son hypertrophie du cœur, son hypertension (28) se rapportaient peut-être à un état d'hyperépinéphrie (?) Une autre malade de Claude présentait des signes badoviens en même temps qu'une forte hypertension. *Rénon*, *Dellile* et *Monnier-Vinard* (1) ont décrit chez une jeune femme de très grande taille avec troubles thyroïdiens et génitaux un syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire (gigantisme avec tumeur de l'hypophyse) et par insuffisance thyro-ovarienne.

De même, MM. *Roussy* et *Gauckler* ont étudié un cas d'acromégalie avec les ions de la plupart des glandes endocréines, altérations kystiques de la pituitaire, goître thyroïdien, tumeur bénigne de la surrénale droite et maligne de la gauche.

---

(1) Claude — Société de Biologie, 28 octobre 1905.

Rendu, Delille et Monier-Vinard. — Syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire et par Insuffisance thyro-ovarienne. Soc. Médicale des Hôpitaux, 1908.

Ballet et *Laignel-Lavastine* dans un cas d'acromégalie, ont trouvé à l'autopsie une hypertrophie de la pituitaire avec hyperplasie des cellules éosinophiles, une hypertrophie du corps thyroïde avec de nombreux kystes remplis de matière colloïde, des surrénales bosselées adénomateuses. Nous nous trouvons donc encore ici, en présence des connexions ou des synergies fonctionnelles de l'hypophyse avec les divers épithéliums endocrines. Ceci justifie bien certaines réserves faites autrefois par le neurologiste américain *Dercum*, au sujet du rapport qu'on songe parfois à établir trop exclusivement entre les grands syndromes et les altérations d'un seul organe glandulaire. Mentionnons enfin, dans le même ordre d'idées, l'existence absolument certaine d'un gigantisme surrénal en rapport avec le dévelpppement de certaines tumeurs malignes (*cortico-surrénalomes*) dans l'enfance et l'adolescence. L'examen de plusieurs tumeurs de cette catégorie en cours d'étude au laboratoire du professeur Alezais, a même permis d'y retrouver des phénomènes, en particulier, nucléaires de la sécrétion. On peut donc admettre comme certains qu'un état d'hyper ou de para-surrénalisme, associés ou non à d'autres troubles endocrines peut entrainer des phénomènes de gigantisme. A ce point de vue, lésions surrénales et hypophysaires paraissent voisines et susceptibles d'association ou d'antagonisme.

CONCLUSIONS

I. — Dans le diagnostic de l'acromégalie, en particulier de ses formes frustes ou incomplètes, il faut attacher une grande importance aux résultats de l'examen radiographique du crâne et de la face.

II. — L'hérédité joue dans la genèse de l'acromégalo-gigantisme un rôle des plus importants.

III. — L'acromégalie est en rapport dans la presque totalité des cas avec une tumeur de la glande hypophysaire. L'examen histologique montre que les sarcomes, angiomes, périthéliomes, gliomes, sont beaucoup plus rares (*Alezais*) que ne laisseraient croire les observations anciennes. Les tumeurs épithéliales représentent environ les 9/10 des cas ; on observe toute une série d'états intermédiaires entre les hypertrophies simples, et les néoplasies proprement dites. Même dans les néoplasies avancées, les caractères sécrétoires peuvent persister longtemps : l'hypophyse des acromégaliques se distinguerait à ce point de vue de celle des malades atteints du syndrome de Dercum. Ces caractères d'hypersécrétion de la néoplasie hypophysaire ne paraissent pas en l'état actuel des recherches pouvoir être rapportés exclusivement à l'un des types cellulaires de l'hypophyse, éosinophiles, chromophiles ou basophiles. L'hypersécrétion hypophysaire se traduit dans la plupart des cas par une augmentation de la substance dite colloïde qui constitue le produit d'excrétion des vaisseaux hypophysaires et qui

relève d'une double origine à la fois cytoplasmique et nucléaire. En dehors des caractères fournis par l'abondance de la substance colloïde, il faut rechercher systématiquement sur l'hypophyse des acromégaliques pour caractériser son état fonctionnel, les phénomènes nucléaires de la sécrétion dans les éléments cellulaires isolés (Alezais).

IV. — Les lésions destructives de l'hypophyse ne s'accompagnent pas d'acromégalie ; il semble que la part de l'hypophyse dans la production du syndrome, soit celle d'une hypertrophie fonctionnelle et anatomique, à évolution lente. Cette notion d'un hyper-hypophysisme dans la maladie de *Marie*, s'appuie sur les résultats fournis par l'anatomie pathologique, en particulier sur l'examen des pièces récemment extirpées par les chirurgiens. L'amélioration produite par certaines de ces hypophysectomies chirurgicales, paraît confirmer cette opinion.

V. — Mais, d'autre part, le fait qu'à une période plus avancée, l'hypophyse des acromégaliques est souvent le siège de lésions dégénératives ou destructives rend vraisemblable l'interprétation proposée autrefois hypothétiquement par *Tamburini* et d'après laquelle l'altération de l'hypophyse passerait par deux périodes, une première période caractérisée par l'hyperplasie de la glande et l'accroissement du squelette, une deuxième période offrant l'atrophie de la partie glandulaire de l'hypophyse ou au contraire sa transformation maligne.

VI. — Dans plusieurs observations récentes d'acromégalie pourvues d'un examen histologique complet, on a trouvé des lésions de plusieurs glandes endocrines. Ces faits, joints à l'existence de certains gigantismes non hypophysaires, en particulier dans les tumeurs de la corticosurrénale des enfants, et rapprochées d'autre part de ce que

nous savons sur les associations synergiques, montrent que la physio-pathologie de beaucoup d'acromégalies peut être péri-glandulaire ; ceci n'excluant nullement le rôle primitif de l'hypophyse qui paraît le plus habituel.

VII. — L'opothérapie hypophysaire est contre-indiquée dans le traitement de l'acromégalie, du moins pendant la première période (accroissement du squelette).

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 12 janvier 1911.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 12 janvier 1911.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !